

• 论 著 •

血清 prepsin、Ghrelin 及 APACHE II 评分评估老年重症肺炎患者预后的价值研究^{*}

李 涛,宋 超,王 妍

秦皇岛军工医院重症医学科,河北秦皇岛 066000

摘 要:**目的** 探讨血清可溶性 CD14-ST 即 prepsin、饥饿素(Ghrelin)及急性生理学与慢性健康状况评分系统 II (APACHE II)评分评估老年重症肺炎患者预后的临床价值。**方法** 选取该院呼吸科收治且资料完整的老年重症肺炎患者 88 例,根据 28 d 生存情况分为存活组(42 例)和死亡组(46 例)。采用酶联免疫吸附试验(ELISA)测定血清 prepsin、Ghrelin、白细胞介素(IL)-4、IL-10、IL-12、干扰素- γ (IFN- γ)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、超敏 C-反应蛋白(hs-CRP)水平,同时进行 APACHE II 评分估测,QW-09 肺功能仪测定肺功能指标。采用多因素 Logistic 逐步回归模型探讨老年重症肺炎患者预后影响因素。**结果** 与存活组比较,死亡组血清 prepsin、Ghrelin、APACHE II 评分、IL-4、IL-10、IL-12、TNF- α 、hs-CRP 水平升高,1 s 用力呼气容积占预计值百分比(FEV1%)、第 1 秒用力呼气容积占用力肺活量的百分比(FEV1/FVC)、一氧化碳弥散量(DLCO)、IFN- γ 水平降低,差异有统计学意义($P<0.05$)。prepsin、Ghrelin、APACHE II 评分与 FEV1%、FEV1/FVC、DLCO、IFN- γ 呈负相关,与 IL-4、IL-8、IL-10、TNF- α 、hs-CRP 呈正相关($P<0.05$)。高水平 prepsin、Ghrelin、APACHE II 评分为老年重症肺炎患者死亡的危险因素($P<0.05$)。Ghrelin、prepsin、APACHE II 评分评估老年重症肺炎预后的灵敏度、特异度相近,皆小于 prepsin+Ghrelin+APACHE II 评分。**结论** prepsin+Ghrelin+APACHE II 评分联合评估老年重症肺炎预后具有较高的灵敏度、特异度,值得在临床上推广应用。

关键词:prepsin; Ghrelin; APACHE II 评分; 老年; 重症肺炎; 预后
DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2022.08.010 **中图法分类号:**R563.1;R446.1
文章编号:1673-4130(2022)08-0940-05 **文献标志码:**A

The value of serum prepsin,Ghrelin and APACHE II score in evaluating the prognosis of elderly patients with severe pneumonia^{*}

LI Tao, SONG Chao, WANG Yan

Department of Critical Care Medicine, Qinhuangdao Military Hospital,
Qinhuangdao, Hebei 066000, China

Abstract: Objective To investigate the value of serum soluble CD14-ST (Prepsin), Ghrelin and APACHE II score in evaluating the prognosis of elderly patients with severe pneumonia. **Methods** 88 elderly patients with severe pneumonia with complete data in respiratory department of a hospital were selected and divided into survival group(42 cases) and death group(46 cases) according to the 28 day survival. The serum levels of prepsin, Ghrelin, IL-4, IL-10, IL-12, IFN- γ , TNF- α and hs-CRP were measured by enzyme-linked immunosorbent assay(ELISA). APACHE II score was estimated and pulmonary function indexes were measured by QW-09 lung function instrument. Multivariate Logistic stepwise regression model was used to explore the prognostic factors of elderly patients with severe pneumonia. **Results** Compared with the survival group, the serum prepsin, Ghrelin, APACHE II score, IL-4, IL-10, IL-12, TNF- α , hs-CRP levels in the death group were increased, and the levels of FEV1%, FEV1/FVC, DLCO and IFN- γ were decreased in the death group, the difference was statistically significant($P<0.05$). Prepsin, Ghrelin and APACHE II score were negatively correlated with FEV1%, FEV1/FVC, DLCO and IFN- γ , and positively correlated with IL-4, IL-8, IL-10, TNF- α and hs-CRP($P<0.05$). High level of prepsin, Ghrelin and APACHE II score were the risk factors of death in elderly patients with severe pneumonia($P<0.05$). The sensitivity and specificity of Ghrelin, pre-

^{*} 基金项目:秦皇岛市重点研发计划科技支撑项目(201902A159)。
作者简介:李涛,女,主治医师,主要从事重症医学研究。
本文引用格式:李涛,宋超,王妍.血清 prepsin、Ghrelin 及 APACHE II 评分评估老年重症肺炎患者预后的价值研究[J].国际检验医学杂志,2022,43(8):940-944.

sepsin and APACHE II score in evaluating the prognosis of elderly patients with severe pneumonia were similar, which were all lower than that of presepsin+Ghrelin+APACHE II score. **Conclusion** The combined evaluation of presepsin, Ghrelin and APACHE II score has high sensitivity and specificity, which is worthy of clinical application.

Key words:presepsin; Ghrelin; APACHE II score; elderly; severe pneumonia; prognosis

老年性重症肺炎是老年人的常见病,临床表现不典型,起病隐匿、常无咳嗽、咳痰、发热、胸痛等症状。由于老年人基础体温低,对感染的发热反应能力较差,即使是肺炎链球菌肺炎,也很少有典型的寒战高热、铁锈色痰和大片肺实体变征^[1]。老年重症肺炎病死率高达 30%~40%^[2]。因此,早期诊断对于老年重症肺炎患者的治疗及预后至关重要。CD14 是脂多糖/脂多糖结合蛋白复合物的 高亲和力受体,是一种在巨噬细胞,单核细胞和粒细胞膜中表达的糖蛋白^[3]。脂多糖-脂多糖结合蛋白-CD14 复合物从细胞膜脱落至 CD14 并释放到循环中,产生可溶性 CD14。可溶性 CD14-ST 即 presepsin 是用于诊断重症肺炎的新型生物标志物,是可溶性 CD14 的亚型^[4-5]。脓毒症和严重感染患者血清饥饿素(Ghrelin)水平升高。Ghrelin 水平似乎与细菌感染的严重程度密切相关^[6]。健康人血清 Ghrelin 水平低于 0.1 ng/mL, Ghrelin 水平高于 0.5 ng/mL 水平表明可能存在严重的细菌感染。在健康志愿者中注射细菌内毒素后,血清 Ghrelin 高峰值水平超过基线水平(<0.1 ng/mL) 高达 1 700 倍^[7]。有研究报道 Ghrelin 水平与血清肿瘤坏死因子- α (TNF- α)和白细胞介素(IL)-6 水平密切相关^[8]。急性生理学 与慢性健康状况评分系统 II (APACHE II)评分不受治疗的影响,适用于多病种,易于使用。本研究拟探讨血清 presepsin、Ghrelin、APACHE II 评分对老年重症肺炎患者预后的评估价值,为老年重症肺炎患者的诊断治疗提供理论依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2017 年 12 月至 2019 年 8 月本院呼吸科收治且资料完整的老年重症肺炎患者 88 例为研究对象。纳入标准:(1)符合《中国成人社区获得性肺炎诊断和治疗指南(2016 年版)》老年重症肺炎诊断标准^[9];(2)年龄 ≥ 60 岁;(3)由本院确诊且全程在本院进行治疗。排除标准:(1)严重心血管疾病;(2)肿瘤;(3)非肺炎原因引起死亡;(4)病例资料不完整;(5)继发性肺炎。老年重症肺炎患者需要气管插管行机械通气治疗,脓毒症休克经积极液体复苏后仍需要血管活性药物治疗。根据研究对象入院时动脉血氧分压(PaO₂)分为轻度组(PaO₂ 60~80 mm Hg, 24 例)、中度组(PaO₂ 40~<60 mm Hg, 48 例)和重度组(PaO₂<40 mm Hg, 16 例)^[9]。同时根据 28 d 生存情况将 88 例老年重症肺炎患者分为存活组 42 例和死亡组 46 例。本研究经过本院医学伦理协会批准,老年重症肺炎患者及家属签署知情同意书。

1.2 血清 presepsin、Ghrelin 及炎症因子水平测定 研究对象入院时采集肘静脉血 5 mL 于普通采血管中,30 min 内将血液样品离心(10 min, 1 000 $\times$ g)分离血清。MK3 酶标仪测定各指标水平,presepsin、Ghrelin、IL-4、IL-10、IL-12、干扰素- γ (IFN- γ)、TNF- α 、超敏 C-反应蛋白(hs-CRP)的酶联免疫吸附试验(ELISA)试剂盒购于上海邦奕生物科技有限公司。

1.3 APACHE II 评分测定 依据 APACHE II 评分标准^[10]进行评价:APACHE II 评分是由急性生理学评分(APS)、年龄评分、慢性健康状况评分 3 部分组成,最后得分为三者之和。理论最高分 71 分,分值越高病情越重。其中 APS 包含 12 项生理参数。

1.4 肺功能测定 QW-09 肺功能仪(日本奥林巴斯)测定 1 s 用力呼气容积占预计值百分比(FEV1%)、第 1 秒用力呼气容积占用力肺活量的百分比(FEV1/FVC)、一氧化碳弥散量(DLCO),重复 3 次,由同一检查员完成。

1.5 统计学处理 采用统计软件 SPSS23.0 对数据进行分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两两比较采用 *t* 检验,多组比较采用方差分析,相关性分析采用 Pearson 分析,绘制受试者工作特征曲线(ROC 曲线),分析 Ghrelin、presepsin、APACHE II 评分的曲线下面积(AUC)。采用多因素 Logistic 逐步回归模型($\alpha_{入}=0.05$ 、 $\alpha_{出}=0.10$)探讨老年重症肺炎患者预后危险因素,*P*<0.05 表示差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组一般情况比较 存活组与死亡组性别分布、年龄、体质量指数(BMI)、收缩压、舒张压比较,差异无统计学意义(*P*>0.05)。见表 1。

表 1 两组一般情况比较				
项目	存活组(<i>n</i> =42)	死亡组(<i>n</i> =46)	<i>t</i>	<i>P</i>
性别[<i>n</i> (%)]				
男性	20	24	1.236	>0.05
女性	22	22		
年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	68.75 $\pm$ 2.35	69.41 $\pm$ 2.25	1.654	>0.05
BMI($\bar{x} \pm s$, kg/m ²)	24.63 $\pm$ 1.41	24.52 $\pm$ 1.74	1.741	>0.05
收缩压($\bar{x} \pm s$, mm Hg)	137.74 $\pm$ 11.23	139.54 $\pm$ 12.47	1.521	>0.05
舒张压($\bar{x} \pm s$, mm Hg)	72.85 $\pm$ 9.99	73.52 $\pm$ 10.26	1.321	>0.05

2.2 存活组和死亡组各指标水平比较 与存活组比较,死亡组血清 presepsin、Ghrelin、APACHE II 评分、

IL-4、IL-10、IL-12、TNF- α 、hs-CRP 水平升高,FEV1%、FEV1/FVC、DLCO、IFN- γ 水平降低,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

2.3 3 组 presepsin、Ghrelin、APACHE II 评分比较 与轻度组、中度组比较,重度组低氧血症严重程度逐渐加重,血清 presepsin、Ghrelin、APACHE II 评分也逐渐增加($P<0.05$)。见表 3。

2.4 presepsin、Ghrelin、APACHE II 评分与各变量相关性分析 presepsin、Ghrelin、APACHE II 评分与 FEV1%、FEV1/FVC、DLCO、IFN- γ 呈负相关,与 IL-

4、IL-8、IL-10、TNF- α 、hs-CRP 呈正相关($P<0.05$)。见表 4。

2.5 老年重症肺炎患者死亡的多因素 Logistic 回归分析 以老年重症肺炎患者是否死亡为因变量(是=1,否=0),基本特征、血清 Ghrelin、presepsin、APACHE II 评分等为自变量进行多因素 Logistic 逐步回归分析,结果发现高水平 presepsin、Ghrelin、APACHE II 评分为老年重症肺炎患者发生死亡的危险因素($P<0.05$)。见表 5。

表 2 存活组和死亡组各指标水平比较($\bar{x}\pm s$)

项目	存活组($n=42$)	死亡组($n=46$)	t	P
presepsin(pg/mL)	395.35 $\pm$ 123.89	1 248.74 $\pm$ 113.47	126.631	<0.001
Ghrelin(pg/mL)	267.35 $\pm$ 94.53	1 233.52 $\pm$ 107.75	263.535	<0.001
APACHE II 评分(分)	15.89 $\pm$ 4.75	28.89 $\pm$ 3.85	69.528	<0.001
FEV1%	100.35 $\pm$ 18.32	49.63 $\pm$ 16.35	49.989	<0.001
FEV1/FVC(%)	83.68 $\pm$ 11.72	46.39 $\pm$ 9.37	12.690	<0.001
DLCO[mL/(kPa·s)]	95.47 $\pm$ 12.35	64.89 $\pm$ 15.28	23.247	<0.001
IL-4(pg/mL)	8.64 $\pm$ 4.37	17.38 $\pm$ 3.93	18.654	<0.001
IL-10(pg/mL)	5.28 $\pm$ 2.88	9.24 $\pm$ 3.53	12.634	<0.001
IL-12(pg/mL)	5.98 $\pm$ 0.68	10.74 $\pm$ 2.13	22.265	<0.001
IFN- γ (pg/mL)	78.35 $\pm$ 2.85	46.96 $\pm$ 5.53	19.587	<0.001
TNF- α (pg/mL)	4.68 $\pm$ 0.87	39.63 $\pm$ 5.57	25.130	<0.001
hs-CRP(μ mol/L)	328.45 $\pm$ 10.27	367.41 $\pm$ 12.58	12.698	<0.001

表 3 3 组 presepsin、Ghrelin、APACHE II 评分比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	presepsin(pg/mL)	Ghrelin(pg/mL)	APACHE II 评分(分)
轻度组	24	1 152.59 $\pm$ 134.22	1 056.48 $\pm$ 130.45	16.63 $\pm$ 3.63
中度组	48	1 281.53 $\pm$ 98.52	1 169.89 $\pm$ 86.26	20.36 $\pm$ 5.32
重度组	16	1 354.63 $\pm$ 107.12	1 398.36 $\pm$ 142.69	27.56 $\pm$ 4.96
F		169.635	158.543	75.635
P		<0.001	<0.001	<0.001

表 4 presepsin、Ghrelin、APACHE II 评分与各变量的相关性分析

变量	presepsin		Ghrelin		APACHE II 评分	
	r	P	r	P	r	P
FEV1%	-0.552	<0.001	-0.475	0.010	-0.425	0.001
FEV1/FVC	-0.443	0.011	-0.496	0.012	-0.496	<0.001
DLCO	-0.485	0.021	-0.569	0.021	-0.559	0.001
IL-4	0.536	0.007	0.752	0.013	0.745	<0.001
IL-8	0.485	<0.001	0.539	<0.001	0.556	0.015
IL-10	0.466	0.031	0.558	<0.001	0.569	0.006
IFN- γ	-0.784	<0.001	-0.784	<0.001	-0.745	<0.001
TNF- α	0.459	0.001	0.449	0.005	0.442	0.003
hs-CRP	0.589	0.002	0.453	<0.001	0.495	0.002

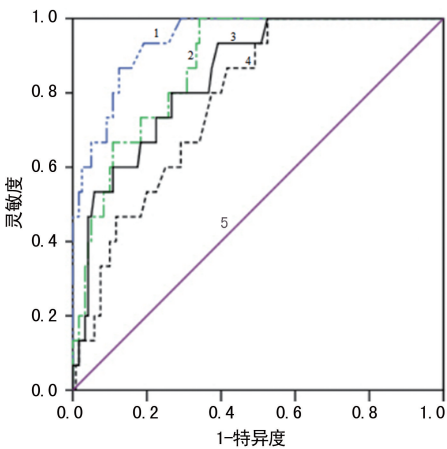
表 5 老年重症肺炎患者死亡多因素 Logistic 回归分析

独立变量	回归系数	标准误	Wald χ^2	P	OR (95%CI)
presepsin(参考组为 $\leq 1\,248.98\text{ pg/mL}$)	1.891	0.450	19.654	<0.001	6.619(2.082~12.138)
Ghrelin(参考组为 $\leq 1\,233.42\text{ pg/mL}$)	1.630	0.391	18.541	<0.001	5.068(2.359~10.885)
APACHE II 评分(参考组为 ≤ 15.63 分)	1.746	0.412	15.347	<0.001	2.549(2.566~12.801)

2.6 Ghrelin、presepsin、APACHE II 评分评估老年重症肺炎预后 ROC 曲线 Ghrelin、presepsin、APACHE II 评分三者的 AUC 相近,皆小于 presepsin+Ghrelin+APACHE II 评分;Ghrelin、presepsin、APACHE II 评分评估老年重症肺炎预后的灵敏度、特异度相近($\chi^2=1.256$ 、 1.548 、 1.987 、 2.148 、 1.658 、 1.217 , $P>0.05$),皆小于 presepsin+Ghrelin+APACHE II 评分($\chi^2=11.636$ 、 12.636 、 18.965 、 21.021 、 18.965 、 15.698 , $P<0.05$)。见表 6、图 1。

表 6 Ghrelin、presepsin、APACHE II 评分评估老年重症肺炎预后 ROC 曲线

指标	AUC(95%CI)	灵敏度	特异度
presepsin+Ghrelin+APACHE II 评分	0.895(0.759~0.965)	0.829	0.849
Ghrelin	0.802(0.725~0.874)	0.753	0.723
presepsin	0.794(0.723~0.863)	0.748	0.730
APACHE II 评分	0.770(0.715~0.839)	0.743	0.720



注:1 为 presepsin+Ghrelin+APACHE II 评分、2 为 Ghrelin、3 为 presepsin、4 为 APACHE II 评分、5 为参考线。

图 1 presepsin+Ghrelin+APACHE II 评分评估老年重症肺炎预后的 ROC 曲线

3 讨 论

老年重症肺炎患者没有任何孤立的临床或实验室参数能够作为评估预后的敏感指标,因此,寻求早期敏感生物学标记物对于老年重症肺炎的预后判断意义重大。

presepsin 是一种相对分子质量为 13×10^3 的蛋白质,是 CD14 的截短的 N 末端片段,CD14 是脂多糖

LPS/LPS 结合蛋白(LBP)复合物的受体。家兔重症肺炎模型的体内 presepsin 水平升高^[11]。据报道,presepsin 血浆半衰期为 4~5 h,在使用兔腹膜白细胞的体外研究中,presepsin 的产生与吞噬作用过程和粒细胞的溶酶体酶对 CD14 膜的裂解有关^[12]。本研究结果显示,与存活组比较,死亡组血清 presepsin 升高;与轻度组、中度组比较,重度组低氧血症严重程度逐渐加重,血清 presepsin 水平也逐渐增加($P<0.05$);presepsin 与 FEV1%、FEV1/FVC、DLCO、IFN- γ 呈负相关,与 IL-4、IL-8、IL-10、TNF- α 、hs-CRP 呈正相关。说明血清 presepsin 水平与老年重症肺炎病情程度密切相关,presepsin 可作为预测老年重症肺炎的生物学标志物。

共刺激蛋白 CD80 与免疫细胞识别细菌功能相关,与青年个体的测试细胞相比,老年个体的单核细胞中 Ghrelin 的上调程度降低,而 Ghrelin 的上调程度可预测流感疫苗免疫后的抗体反应^[13-14]。近期有研究表明,Ghrelin 参与识别多种病原体模式,Ghrelin 的激活会触发先天性免疫反应,这一过程对于成功诱导适应性免疫至关重要^[15]。Ghrelin 激活导致核因子 κ B 易位和促分裂原激活的蛋白激酶磷酸化,从而导致炎性细胞因子 TNF- α 、IL-1 和 IL-6 水平增加^[16]。肺组织中迅速的免疫反应对于成功清除引起肺炎的病原微生物至关重要,因此 Ghrelin 是识别病原体相关分子模式不可或缺的部分。这也提示,Ghrelin 可作为预测老年重症肺炎的敏感生物学标志物^[17-19]。本研究结果显示,与存活组比较,死亡组血清 Ghrelin 水平升高,Ghrelin 与 FEV1%、FEV1/FVC、DLCO、IFN- γ 呈负相关,与 IL-4、IL-8、IL-10、TNF- α 、hs-CRP 呈正相关,结果表明老年重症肺炎机体存在免疫缺陷。

APACHE II 评分是对重症患者临床状况的综合评分,本研究发现,APACHE II 评分与老年重症肺炎临床状况相关,其涉及急性生理学的分数更可能与临床状况和结果相关。此外,由于本研究仅测定临床相关指标,而没检测相关疾病的关联,由于老年重症肺炎患者经常患有潜在疾病,这些疾病可能会导致其临床状况发生变化,这可能与肺炎或感染无关。本研究显示,APACHE II 评分可以更好地反映老年重症肺炎患者的临床状况,而无特定于感染的严重程度。此

外,多因素 Logistic 回归分析显示,高水平 presepsin、Ghrelin、APACHE II 评分为老年重症肺炎患者死亡的危险因素;ROC 曲线分析显示,Ghrelin、presepsin、APACHE II 评分评估老年重症肺炎的灵敏度、特异度相近,皆小于 presepsin+Ghrelin+APACHE II 评分。这说明,presepsin+Ghrelin+APACHE II 评分评估老年重症肺炎预后的临床价值较高。

综上所述,老年重症肺炎患者血清 presepsin、Ghrelin 及 APACHE II 评分升高;高水平 presepsin、Ghrelin、APACHE II 评分为老年重症肺炎患者死亡的危险因素;presepsin+Ghrelin+APACHE II 评分评估老年重症肺炎预后具有较高的灵敏度、特异度,值得在临床上推广应用。

参考文献

- [1] YANAGI S, TSUBOUCHI H, MIURA A, et al. The impacts of cellular senescence in elderly pneumonia and in age-related lung diseases that increase the risk of respiratory infections[J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(3):503.
- [2] SEROTA D P, SEXTON M E, KRAFT C S, et al. Severe Community-acquired pneumonia due to *Acinetobacter baumannii* in North America: case report and review of the literature[J]. *Open Forum Infect Dis*, 2018, 5(3):44.
- [3] MIYOSAWA Y, AKAZAWA Y, KAMIYA M, et al. Presepsin as a predictor of positive blood culture in suspected neonatal sepsis[J]. *Pediatr Int*, 2018, 60(2):157-161.
- [4] FISCHER P, GRIGORAS C, BUGARIU A, et al. Are presepsin and resistin better markers for bacterial infection in patients with decompensated liver cirrhosis[J]. *Dig Liver Dis*, 2019, 51(12):1685-1691.
- [5] MIYOSHI M, INOUE Y, NISHIOKA M, et al. Clinical evaluation of presepsin considering renal function[J]. *PLoS One*, 2019, 14(9):e0215791.
- [6] CAMPAÑA M B, IRUDAYANATHAN F J, DAVIS T R, et al. The ghrelin O-acyltransferase structure reveals a catalytic channel for transmembrane hormone acylation[J]. *J Biol Chem*, 2019, 294(39):14166-14174.
- [7] MACCORMACK J K, MUSCATELL K A. The metabolic mind; a role for leptin and ghrelin in affect and social cognition[J]. *Soc Personal Psychol Compass*, 2019, 13(9):e12496.
- [8] MARCHIÒ M, ROLI L, GIORDANO C, et al. Decreased ghrelin and des-acyl ghrelin plasma levels in patients affected by pharmacoresistant epilepsy and maintained on the ketogenic diet[J]. *Clin Nutr*, 2019, 38(2):954-957.
- [9] 中华医学会呼吸病学分会. 中国成人社区获得性肺炎诊断和治疗指南(2016 年版)[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2016, 39(4):253-279.
- [10] 昌盛, 郑仁虎, 向玲, 等. APACHE II 评分、动脉血乳酸、氧合指数、CRP、D-二聚体等指标对重症肺炎预后的价值[J]. *医学综述*, 2016, 22(5):1026-1028.
- [11] UNUMA K, MAKINO Y, SASAKI Y, et al. Presepsin: a potential superior diagnostic biomarker for the postmortem differentiation of sepsis based on the sepsis-3 criteria[J]. *Forensic Sci Int*, 2019, 299(1):17-20.
- [12] ZANINOTTO M, MION M M, COSMA C, et al. Presepsin in risk stratification of SARS-CoV-2 patients[J]. *Clin Chim Acta*, 2020, 507(1):161-163.
- [13] JEREB M, MAVRIC M, SKVARC M, et al. Usefulness of presepsin as diagnostic and prognostic marker of sepsis in daily clinical practice[J]. *J Infect Dev Ctries*, 2019, 13(11):1038-1044.
- [14] TREMBLAY A, DUTHEIL F, DRAPEAU V, et al. Long-term effects of high-intensity resistance and endurance exercise on plasma leptin and ghrelin in overweight individuals; the resolve study[J]. *Appl Physiol Nutr Metab*, 2019, 44(11):1172-1179.
- [15] MIKI K, KITADA S, MIKI M, et al. A phase II, open-label clinical trial on the combination therapy with medium-chain triglycerides and ghrelin in patients with chronic obstructive pulmonary disease[J]. *J Physiol Sci*, 2019, 69(6):969-979.
- [16] HAO Y, GAO R, LU B H, et al. Ghrelin protects against depleted uranium-induced bone damage by increasing osteoprotegerin/RANKL ratio[J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2018, 343(1):62-70.
- [17] ALGUL S, OZCELIK O. Evaluating the levels of nesfatin-1 and ghrelin hormones in patients with moderate and severe major depressive disorders[J]. *Psychiatry Invest*, 2018, 15(2):214-218.
- [18] GIEZENAAR C, HUTCHISON A T, LUSCOMBE-MARSH N D, et al. Effect of age on blood glucose and plasma insulin, glucagon, ghrelin, CCK, GIP, and GLP-1 responses to whey protein ingestion[J]. *Nutrients*, 2017, 10(1):2.
- [19] PARVARESH R E, LOH T P, BAIG S, et al. A high carbohydrate, but not fat or protein meal attenuates postprandial ghrelin, PYY and GLP-1 responses in Chinese men[J]. *PLoS One*, 2018, 13(1):e0191609.

(收稿日期:2021-06-21 修回日期:2022-03-20)