

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2024.02.006

❖ 临床研究 ❖

阿尔茨海默病患者血清 Ghrelin 的表达水平及临床意义

徐晓霞¹, 朱葛敏², 赵瑞³

(1. 武警陕西省总队医院门诊部; 2. 西安市中心医院神经内科; 3. 陕西省人民医院神经内一科, 陕西 西安 710054)

【摘要】目的: 探讨阿尔茨海默病 (AD) 患者血清生长激素促泌素 (Ghrelin) 的表达水平及临床意义。**方法:** 纳入 48 例 AD 患者作为病例组 (AD 组); 同期 52 名健康体检者作为对照组。采集受试者清晨空腹外周静脉血 3 mL, 离心, 收集血清, 采用酶联免疫吸附试验测定血清 Ghrelin 水平。比较两组血清 Ghrelin 水平及 MMSE 评分, 不同特征 AD 患者及病情严重程度血清 Ghrelin 水平变化; 采用 ROC 曲线分析 Ghrelin 对 AD 诊断价值; 采用 Pearson 相关分析 Ghrelin 与不同临床资料相关性。**结果:** AD 组 Ghrelin 水平和 MMSE 评分均低于对照组 ($P < 0.05$)。不同性别、年龄和体质指数患者血清 Ghrelin 水平无统计学差异 ($P > 0.05$); 病程 > 3 年患者血清 Ghrelin 水平低于病程 ≤ 3 年患者 ($P < 0.05$)。不同病情严重程度 AD 患者血清 Ghrelin 水平比较: 重度组 $<$ 中度组 $<$ 轻度组 ($P < 0.05$)。ROC 曲线分析显示, 血清 Ghrelin 诊断 AD 敏感度、特异度分别为 87.5%、91.7%。经 Pearson 分析, Ghrelin 与病程负相关, 与 MMSE 评分正相关 ($P < 0.05$)。**结论:** AD 患者血清 Ghrelin 水平下降, 且与患者病程 > 3 年、病情重度及 MMSE 评分下降相关。

【关键词】 阿尔茨海默病; 精神状况; 体质指数; 病程; 病情严重程度; 生长激素促泌素

【中图分类号】 R741.02

【文献标志码】 A

Expression level and clinical significance of serum Ghrelin in patients with Alzheimer's disease

XU Xiao-xia¹, ZHU Ge-min², ZHAO Rui³

(1. Department of Outpatient, Shaanxi Provincial General Hospital of the Armed Police; 2. Department of Neurology, Xi'an Central Hospital; 3. Department of Neurology I, Shaanxi Provincial People's Hospital, Xi'an 710054, Shaanxi, China)

【Abstract】Objective: To investigate the expression level and clinical significance of serum growth hormone secretin (Ghrelin) in patients with Alzheimer's disease (AD). **Methods:** The 48 AD patients were selected as the case group (AD group), and 52 healthy individuals in the same period were selected as the control group, collect 3 mL of fasting peripheral venous blood from subjects in the morning, centrifuge, collect serum, and use enzyme-linked immunosorbent assay to measure serum Ghrelin levels. The serum Ghrelin levels, MMSE scores, and changes in serum Ghrelin levels in different AD clinical data and different severity levels of AD were compared between the two groups. The diagnostic value of Ghrelin for AD were analyzed by ROC curve analysis, pearson analysis was used to investigate the correlation between Ghrelin and different clinical data. **Results:** The Ghrelin level and MMSE score in AD group were lower than those in control group ($P < 0.05$). Among different genders, ages, and body mass indices serum Ghrelin levels no significant difference ($P > 0.05$), the disease course of > 3 years serum Ghrelin level in patients was lower in patients with a disease course of ≤ 3 years ($P < 0.05$). The serum Ghrelin level in severe AD group was lower than that in mild and moderate AD groups, and the moderate AD group was lower mild AD group ($P < 0.05$). Serum Ghrelin sensitivity and specificity in diagnosing AD were 87.5% and 91.7% respectively by Receiver operating characteristic analysis. According to Pearson analysis, Ghrelin showed a negative correlation with disease duration and a positive correlation with MMSE score ($P < 0.05$). **Conclusion:** The level of serum ghrelin in patients with AD decreased, and related to the course of disease > 3 years, the severity of the disease and the decrease of MMSE score.

【Key words】 Alzheimer's disease; Mental status; Body mass index; Course of disease; Severity of illness; Growth hormone secretin

阿尔茨海默病 (alzheimer disease, AD) 病理主要表现为大脑 β 淀粉样蛋白沉积及 Tau 蛋白过度磷

酸化, 认识功能障碍是其主要表现之一^[1-3]。目前, AD 发病率呈不断增长, 及时有效地诊断和治疗 AD

基金项目: 陕西省自然科学基金研究计划项目 (2022JQ-751)

作者简介: 徐晓霞 (1976 -), 女, 主治医师。E-mail: xxiaoxia1976@163.com

通讯作者: 赵瑞。E-mail: zhaorui861221@163.com

尤为关键^[4-6]。目前,临床诊断 AD 尚无高敏感性和特异性的生物标志物,故而误诊率较高,影响治疗及预后^[7-8]。生长激素分泌素(Ghrelin)是人体生长、代谢过程中的一种重要肽,其与认知功能障碍的发病关系紧密,其水平异常对 AD 发生、发展可能存在一定的作用。因此,本研究旨在探讨 AD 患者血清 Ghrelin 的表达水平及临床意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入 2019 年 3 月至 2022 年 3 月武警陕西省总队医院收治的 48 例 AD 患者为研究对象(病例组),其中男性 29 例,女性 19 例;年龄(68.89 ± 7.43)岁;病程(3.56 ± 1.18)年;体质量指数(BMI)(22.84 ± 1.95) kg/m^2 。另纳入本院同期 52 名健康体检者作为对照组,其中男性 30 例,女性 22 例;年龄(68.42 ± 7.51)岁;BMI(22.76 ± 1.82) kg/m^2 。两组对象一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。纳入标准:(1)诊断依据符合美国国立神经病学语言交流障碍和 AD 及相关疾病协会制定的关于 AD 标准,表现下列二者同时存在者:记忆缺损;至少有以下一个认知障碍:执行管理能力障碍、失认、失用、失语;符合上述多方面认知缺陷造成社交、职业功能障碍,社交能力和职业能力与发病前明显下降,缓慢起病,持续进展;(2)临床资料完整;(3)签署知情同意书。排除标准:(1)颅脑外伤、颅内肿瘤者;(2)感染性疾病、自身免疫性疾病者;(3)严重肝肾功能异常、心功能不全者;(4)精神类疾患,如精神分裂症、抑郁症、癫痫等,叶酸或维生素 B12 缺乏、甲状腺功能减退等能引起痴呆的系统性情况。本研究符合《赫尔辛基宣言》要求。

1.2 AD 病情严重程度判断标准

依据《神经病学》^[9]第 7 版相关标准。采用临床痴呆评定量表(CDR)相关分级标准评估患者病情严重程度,其中 CDR 评分 1 分为轻度 AD,CDR 评分 2 分为中度 AD,CDR 评分 3 分为重度 AD,信度 0.94,效度 0.89。

1.3 血清 Ghrelin 水平测定

采集受试者清晨空腹外周静脉血 3 mL,置入抗凝试管中,并振荡摇匀,静置 30 min 后以离心半径 10 cm、2 500 r/min 离心 10 min,留取上清液。采用酶联免疫吸附试验测定血清 Ghrelin 水平,严格依据 Ghrelin 试剂盒(上海江莱生物科技有限公司)说明书标准测定。Ghrelin 正常值 150 ~ 10 000 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 。

1.4 简易精神状态评定量表(MMSE)AD 患者 MMSE 评分界限

文盲 < 18 分,小学 < 21 分,中学及以上学历 <

24 分。

1.5 观察指标

(1)比较 AD 组与对照组血清 Ghrelin 水平;(2)比较 AD 组与对照组 MMSE 评分;(3)不同特征 AD 患者血清 Ghrelin 水平;(4)不同病情严重程度 AD 患者血清 Ghrelin 水平。

1.6 统计学分析

采用 SPSS 25.0 软件进行数据分析。计数资料以 $[n(\%)]$ 表示,组间比较采用独立样本 χ^2 检验;计量资料采用 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,组间比较采用独立样本 t 检验,多组间行单因素方差分析,两两比较采用 SNK- q 检验。采用 ROC 曲线分析 Ghrelin 对 AD 诊断价值;采用 Pearson 相关分析 Ghrelin 与性别、年龄、病程、BMI 和 MMSE 评分相关性。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 AD 组与对照组血清 Ghrelin 水平比较

AD 组血清 Ghrelin 水平为(73.84 ± 17.43) $\mu\text{g}/\text{mL}$,低于对照组(3182.35 ± 438.47) $\mu\text{g}/\text{mL}$ ($t = 49.062, P < 0.05$)。

2.2 AD 组与对照组 MMSE 评分比较

AD 组 MMSE 评分为(20.63 ± 3.24)分,低于对照组的(28.23 ± 1.08)分($t = 15.986, P < 0.05$)。

2.3 影响 AD 患者血清 Ghrelin 水平的单因素分析

不同性别、年龄和 BMI 患者血清 Ghrelin 水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。病程 > 3 年患者血清 Ghrelin 水平低于病程 ≤ 3 年($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 影响 AD 患者血清 Ghrelin 水平的单因素分析($\bar{x} \pm s$)

因素	Ghrelin ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	t 值	P 值
性别			
男($n = 29$)	75.73 ± 14.35	0.930	0.357
女($n = 19$)	70.96 ± 21.24		
年龄(岁)			
>65($n = 32$)	77.12 ± 15.87	1.758	0.085
≤ 65 ($n = 16$)	67.68 ± 20.56		
病程(年)			
>3($n = 30$)	43.84 ± 13.42	15.916	<0.001
≤ 3 ($n = 18$)	123.84 ± 21.49		
BMI			
异组常($n = 33$)	73.43 ± 15.31	0.280	0.781
正组常($n = 15$)	71.96 ± 20.03		

2.4 不同病情严重程度 AD 患者血清 Ghrelin 水平比较

方差分析显示,不同病情严重程度 AD 患者血清 Ghrelin 水平比较,差异有统计学意义($F = 66.165,$

$P < 0.001$), 且重度组 $<$ 中度组 $<$ 轻度组 ($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 不同病情严重程度 AD 患者血清 Ghrelin 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

病情严重程度	Ghrelin ($\mu\text{g/mL}$)
轻度 AD 组 ($n = 24$)	119.89 \pm 24.35
中度 AD 组 ($n = 16$)	72.42 \pm 18.24*
重度 AD 组 ($n = 8$)	29.74 \pm 5.65**
F 值	66.165
P 值	< 0.001

* $P < 0.05$, 与轻度 AD 组比较; # $P < 0.05$, 与中度 AD 组比较。

2.5 Ghrelin 水平对 AD 患者诊断价值的 ROC 曲线分析

以 MMSE 评分作为金标准, 经 ROC 曲线分析显示, 血清 Ghrelin 诊断 AD 的曲线下面积 (AUC) 为 0.948, 截断值为 86.06 $\mu\text{g/mL}$, 预测敏感度、特异度分别为 87.5%、91.7%。见表 3。

表 3 Ghrelin 对 AD 诊断价值 ROC 曲线分析

指标	AUC 值	截断值 ($\mu\text{g/mL}$)	敏感度 (%)	特异度 (%)	95% CI
Ghrelin	0.948	86.06	87.5	91.7	0.890 ~ 1.000

2.6 Ghrelin 与病程和 MMSE 评分相关性分析

经 Pearson 分析显示, Ghrelin 与病程呈线性负相关 ($P < 0.05$), 与 MMSE 评分呈线性正相关 ($P < 0.05$)。见表 4。

表 4 Ghrelin 与病程和 MMSE 评分相关性

相关性	Ghrelin	
	r 值	P 值
病程	-0.417	0.003
MMSE 评分	0.638	< 0.001

3 讨论

AD 是以进行性痴呆为特征和不可逆的一种神经系统退行性疾病, 其发病率逐年增加, 对社会、家庭和病患造成沉重的负担^[10-12]。随着病情的发展, AD 患者记忆力减退、语言障碍、视觉空间技能损害、思维迟钝、注意力散漫和情感障碍及人格变化等特点^[13-15]; 同时伴随着社会活动能力和自身生活能力的减退^[16-17]。目前, 关于 AD 具体发病原因仍未完全明确, 缺乏有效的治疗方法^[18-20]。因此, 采取及时有效的诊断和治疗 AD 方法具有重要意义^[21-23]。

本研究显示, AD 组血清 Ghrelin 水平低于对照

组, 由此可见 AD 患者血清 Ghrelin 水平下降, 分析其原因可能是由于 Ghrelin 对多巴胺能神经元具有保护作用 and 抗氧化作用, 促进多巴胺能神经元释放多巴胺, 刺激多巴胺能神经元异常放电, 并且对 AD 引起的认知功能、自主神经功能具有调节作用; 病程 > 3 年血清 Ghrelin 水平低于病程 ≤ 3 年, 由此可见 AD 患者随着病程延长血清 Ghrelin 水平下降, 可能是由于随着病程延长患者病情不断进展有关, 但其具体原因尚未完全明确, 还需后续做多中心、多样本深入研究, 以期提供可靠依据。血清 Ghrelin 预测 AD 敏感度、特异度分别为 87.5%、91.7%, 由此可见 Ghrelin 预测 AD 患者具有良好的灵敏度和特异度。重度 AD 组血清 Ghrelin 水平低于轻度 AD 组和中度 AD 组, 且中度 AD 组低于轻度 AD 组, 由此可见 AD 患者 Ghrelin 水平随着病情加重水平越低; 此外, Ghrelin 与病程负相关, 与 MMSE 评分正相关。Ghrelin 主要是由 28 个氨基酸残基组成的一种内源性脑肠肽, Ghrelin 及其生长激素促分泌素受体 (GHSR) 在中枢神经系统广泛分布。Ghrelin 可增强记忆和学习能力, 具有神经保护作用。GHSR 是含 7 个跨膜结构域的一种 G-蛋白耦联受体, 主要表达于海马区、腹侧被盖区、下丘脑及黑质致密部等多个大脑区域。有学者研究^[24]表明, 许多生物学功能都是 Ghrelin 通过与 GHSR1a 结合介导的, 如促进睡眠、增强记忆功能、保护心血管、调节胃肠功能、促进摄食、调节能量代谢及促进生长激素分泌等, 不仅能够调节一般生理功能, 同时还对下丘脑及下丘脑外的中枢神经系统具有调节功能, 以及对高级脑功能具有重要影响。黄东明等^[25]研究显示, AD 患者血清 Ghrelin 水平均低于健康志愿者, 且 AD 患者血清 Ghrelin 水平与促甲状腺激素、总三碘甲状腺原氨酸、游离三碘甲状腺原氨酸、总四碘甲状腺原氨酸、游离四碘甲状腺原氨酸呈正相关, 由此可见提高 Ghrelin 水平可在 AD 患者甲状腺激素代谢紊乱中具有保护作用。

综上, AD 患者血清 Ghrelin 水平下降, 且与患者病程、病情严重程度及 MMSE 评分明显相关, 具有重要临床研究价值。本研究局限之处, 病例数可能偏少, 造成统计结果可能会出现偏倚, 因此还需后续增加样本量深入研究, 提供可靠临床参考依据。

参考文献

- [1] Bettcher BM, Tansey MG, Dorothée G, et al. Peripheral and central immune system crosstalk in Alzheimer disease - a research prospectus[J]. Nature Reviews Neurology, 2021, 17(11): 689-701.
- [2] Athar T, Al Balushi K, Khan SA. Recent advances on drug development and emerging therapeutic agents for Alzheimer's disease

- [J]. *Molecular Biology Reports*, 2021, 48(7):5629-5645.
- [3] 汪瑞茹, 卢家春, 彭松灏, 等. 针刺飞腾八法穴位、足三里、中脘穴联合多奈哌齐治疗轻中度老年痴呆的疗效及机理评价[J]. *成都医学院学报*, 2023, 18(3):304-308.
- [4] Liss JL, Seleri Assunção S, Cummings J, et al. Practical recommendations for timely, accurate diagnosis of symptomatic Alzheimer's disease (MCI and dementia) in primary care: a review and synthesis[J]. *Journal of Internal Medicine*, 2021, 290(2):310-334.
- [5] Sharma VK, Singh TG, Singh S, et al. Apoptotic pathways and Alzheimer's disease: probing therapeutic potential[J]. *Neurochemical Research*, 2021, 46(12):3103-3122.
- [6] 许莎莎, 晁芳芳, 张涵玥, 等. 不同参考脑区下阿尔茨海默病患者 18F-AV45 β 淀粉样蛋白 PET 显像的标准摄取值比值及诊断断界值[J]. *郑州大学学报(医学版)*, 2023, 58(1):88-92.
- [7] 吴鹏, 邢俊娥, 曹凌群, 等. 藜苈益智方对阿尔茨海默病模型小鼠神经细胞凋亡线粒体通路的作用研究[J]. *陕西中医*, 2021, 42(4):411-414.
- [8] 中华医学会放射学分会质量控制与安全工作委员会, 中国脑成像联盟. 阿尔茨海默病脑 MRI 标准化采集与分析中国脑成像联盟专家共识[J]. *中华放射学杂志*, 2022, 56(2):127-135.
- [9] 贾建平. *神经病学学习指导及习题集*[M]. 第 2 版. 北京:人民卫生出版社, 2013:217-222.
- [10] 邓春颖, 李海滨, 毛文静, 等. 丁苯酞对阿尔茨海默病模型大鼠海马 CA1 区脑源性神经营养因子和碱性成纤维生长因子蛋白表达影响的实验研究[J]. *陕西医学杂志*, 2020, 49(4):405-410.
- [11] Zhao X, Li D, Zhang L, et al. Mesenchymal stem cell therapies for Alzheimer's disease: preclinical studies[J]. *Metabolic Brain Disease*, 2021, 36(7):1687-1695.
- [12] Litke R, Garcharna LC, Jiواني S, et al. Modifiable risk factors in alzheimer disease and related dementias: a review[J]. *Clinical Therapeutics*, 2021, 43(6):953-965.
- [13] 朱越琪, 邵益峰, 邵亦娟, 等. 社区老年痴呆照料者心理状态与应对方式的关系[J]. *海南医学*, 2022, 33(16):2072-2075.
- [14] Ogbodo JO, Agbo CP, Njoku UO, et al. Alzheimer's disease: pathogenesis and therapeutic interventions[J]. *Current Aging Science*, 2022, 15(1):2-25.
- [15] Hao J, Guo Y, Guo K, et al. Peripheral inflammatory biomarkers of Alzheimer's disease[J]. *Journal of Alzheimer's Disease: JAD*, 2022, 88(2):389-398.
- [16] Serrano-Pozo A, Das S, Hyman BT. APOE and Alzheimer's disease: advances in genetics, pathophysiology, and therapeutic approaches[J]. *The Lancet Neurology*, 2021, 20(1):68-80.
- [17] 张立, 刘洁, 李蓉, 等. 老年阿尔茨海默病患者脑电图和 ERP 内源性 P300 诱发电位变化特点及意义[J]. *中国老年学杂志*, 2022, 42(20):5053-5057.
- [18] Chen ZY, Zhang Y. Animal models of Alzheimer's disease: applications, evaluation, and perspectives[J]. *Zoological Research*, 2022, 43(6):1026-1040.
- [19] Jiang L, Li JC, Tang BS, et al. Lack of bidirectional association between age-related macular degeneration and Alzheimer's disease: a Mendelian randomization study[J]. *Alzheimer's & Dementia: the Journal of the Alzheimer's Association*, 2022, 18(12):2725-2729.
- [20] 董少鹏, 张明, 李涛, 等. 阿尔茨海默病伴发精神病性症状的研究进展[J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2020, 22(3):326-328.
- [21] Malone JE, Elkasaby MI, Lerner AJ. Effects of hypertension on Alzheimer's disease and related disorders[J]. *Current Hypertension Reports*, 2022, 24(12):615-625.
- [22] Sexton C, Solis M, Aharon-Peretz J, et al. Alzheimer's disease research progress in the Mediterranean region: the Alzheimer's Association International Conference Satellite Symposium[J]. *Alzheimer's & Dementia: the Journal of the Alzheimer's Association*, 2022, 18(10):1957-1968.
- [23] 贾琛皓, 吴美其, 郭瑞杰, 等. 脑淀粉样血管病与阿尔茨海默病 18F-FDG PET/CT 代谢改变图型对比研究[J]. *协和医学杂志*, 2022, 13(2):263-269.
- [24] 郝彦伟, 李斌, 张怡, 等. 基于脑肠肽 Ghrelin 水平探讨远志散对 AD 大鼠学习记忆能力及进食量的影响[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2020, 26(21):8-14.
- [25] 黄东明, 胡才友, 覃少东, 等. 阿尔茨海默病患者 Ghrelin 和炎症因子水平及其相关性[J]. *广西医学*, 2018, 40(11):1172-1173, 1181.

(收稿日期:2023-08-18

修回日期:2023-11-02)