

引用本文:赵丽丽,成熙芸.血清生长激素释放肽对脓毒症并发脑病的早期预测价值[J].安徽医药,2022,26(8):1637-1640.DOI:10.3969/j.issn.1009-6469.2022.08.035.



◇临床医学◇

血清生长激素释放肽对脓毒症并发脑病的早期预测价值

赵丽丽,成熙芸

作者单位:上海交通大学医学院附属新华医院崇明分院重症医学科,上海202150

摘要: **目的** 探讨脓毒症病人并发脑病的危险因素及血清生长激素释放肽(Ghrelin)的早期预测价值。**方法** 2017年1月至2020年1月上海交通大学医学院附属新华医院崇明分院收治的脓毒症病人163例作为脓毒症组,同期在本院进行体检的健康志愿者150例作为正常对照组,对比两组血清Ghrelin水平的差异。根据脓毒症病人入院28 d内脓毒症相关性脑病(SAE)的发生情况将其分为SAE组46例、非SAE组117例,采用单因素、多因素分析SAE发生的危险因素,采用受试者工作特征(ROC)曲线分析入院时血清Ghrelin水平对脓毒症病人入院28 d SAE发生的预测价值。**结果** 脓毒症组血清Ghrelin的水平高于正常对照组[(705.32±184.29)μg/L比(526.19±100.27)μg/L, $P<0.05$]。SAE组、非SAE组病人的性别、年龄、生活习惯、合并症分布差异无统计学意义($P>0.05$);入院时急性生理与慢性健康状况评分Ⅱ(APACHE Ⅱ)、S100B蛋白(S100B)、神经元特异性烯醇化酶(NSE)、降钙素原(PCT)、Ghrelin的差异有统计学意义($P<0.05$)。入院时APACHE Ⅱ、S100B、NSE、PCT、Ghrelin较高分别是脓毒症病人SAE发生的独立危险因素($P<0.05$)。**结论** 血清Ghrelin水平较高是脓毒症病人SAE发生的独立危险因素,且对SAE具有早期预测价值。

关键词: 脓毒症; 脓毒症相关性脑病; 危险因素; 生长激素释放肽; 预测

Early predictive value of serum ghrelin in patients with sepsis complicated with encephalopathy

ZHAO Lili, CENG Xiyun

Author Affiliation: Department of General Surgery, Xinhua Affiliated Hospital Chongming Branch, Shanghai Jiaotong University Medical College, Shanghai 202150, China

Abstract: **Objective** To investigate the risk factor of sepsis complicated with encephalopathy and early predictive value of serum Ghrelin. **Methods** A total of 163 sepsis patients admitted to Xinhua Affiliated Hospital Chongming Branch, Shanghai Jiaotong University Medical College from January 2017 to January 2020 were treated as sepsis group, while 150 cases of healthy volunteers who underwent physical examination in our hospital during the same period were treated as normal control group. The differences in serum Ghrelin levels was compared between the two groups. Sepsis patients were divided into SAE group ($n=46$) and the non-SAE group ($n=117$) according to sepsis associated encephalopathy (SAE) within 28 days of admission. Univariate and multivariate analyses were performed on the risk factors of SAE, ROC curve was used to analyze the predictive value of serum Ghrelin level for SAE occurrence in sepsis patients 28 days after admission. **Results** Serum Ghrelin level in sepsis group was higher than that in normal control group [(705.32±184.29) μg/L vs. (526.19±100.27) μg/L, $P<0.05$]. There were no statistically significant differences in gender, age, living habits and the distribution of complications between SAE group and non-SAE group ($P>0.05$). Hospital instant APACHE Ⅱ, S100B, NSE, PCT, Ghrelin levels were statistically different between SAE group and non-SAE group ($P<0.05$). High hospital instant APACHE Ⅱ, S100B, NSE, PCT, Ghrelin were independent risk factors for SAE ($P<0.05$). **Conclusion** High serum Ghrelin level is an independent risk factor for SAE occurrence in sepsis patients, and also has early predictive value for SAE.

Key words: Sepsis; Sepsis associated encephalopathy; Risk factor; Ghrelin; Predict

脓毒症属于临床危重症,其由感染导致且一旦发生后将遵循自身病理过程,可导致病人多脏器功能障碍甚至死亡。脓毒症相关性脑病(sepsis-associated encephalopathy, SAE)是脓毒症常见的并发症之一,其在脓毒症病人中的发病率约为9%~71%,其发病机制尚不完全明确,可能涉及线粒体功能凋亡、

被证实是脓毒症病人预后不良的重要因素之一,故早期筛查SAE高危人群并采取针对性措施避免或降低其发生率,对脓毒症病人的治疗结局优化具有重要意义。生长激素释放肽(Ghrelin)是机体产生的脑肠肽,已经被发现与重症急性胰腺炎^[3]等炎症性疾病相关,且与慢性脑供血不足^[4]等脑部疾患也相关。同时余国亮^[5]的研究在SAE病人中发现血清

Ghrelin水平与病人脑损伤程度直接相关,但关于Ghrelin水平是否对SAE出现存在早期预测价值、相关研究涉及极少。本研究以此为切入点探讨SAE出现的危险因素及血清Ghrelin对其早期预测价值,旨在为后续脓毒症病人SAE发生率降低等提供更多参考手段。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集2017年1月至2020年1月上海交通大学医学院附属新华医院崇明分院收治的脓毒症病人163例作为脓毒症组,纳入标准:(1)符合中国医师协会急诊医师分会制定的《中国脓毒症/脓毒性休克急诊治疗指南(2018)》^[6]中对脓毒症的定义;(2)首次确诊并接受治疗;(3)病人年龄 ≥ 18 周岁;(4)全程配合治疗及检查、直系亲属签署知情同意书。排除标准:(1)脓毒症发病前即存在基础性脑部疾患;(2)合并抑郁症、精神分裂症等精神疾患;(3)合并恶性肿瘤性疾病、基础性严重心肝肾功能不全等可能影响脓毒症病情转归的其他疾病;(4)妊娠或者哺乳期女性。选取同期在本院进行体检的健康志愿者150例作为正常对照组,既往无脑病病变史、各项检查结果均在正常范围内、本人签署知情同意书。本研究符合《世界医学协会赫尔辛基宣言》相关要求。

1.2 SAE发生情况及诊断标准 根据入院28 d脓毒症病人SAE发生情况将其分为SAE组、非SAE组。SAE诊断标准如下:(1)脓毒症病人出现意识障碍(采用ICU意识模糊评估法^[7]评估意识障碍),且意识障碍在脓毒症发生同时或者确诊后出现、与脓毒症存在直接关联;(2)排除其他可引起病人出现意识障碍的疾病或情况,如颅内感染、脑出血、脑卒中、代谢性脑病、精神病史、使用镇静药物史、毒物中毒、低血压、低血糖、肝功能衰竭等。

1.3 临床资料收集 收集所有入组脓毒症病人的临床资料,包括一般资料:性别、年龄、入院时急性生理与慢性健康状况评分II(acute physiology and chronic health evaluation scoring system II, APACHE II)、生活习惯(吸烟、饮酒)、合并症(高血压、糖尿病、冠心病、肾功能不全),实验室资料:入院时S100B蛋白(S100B)、神经元特异性烯醇化酶(neuron-specific enolase, NSE)、降钙素原(procalcitonin, PCT)、Ghrelin水平。

1.4 统计学方法 采用SPSS 20.0对文中数据进行计算。计量资料的两组间比较采用独立样本 t 检验;计数资料的两组间比较采用 χ^2 检验。脓毒症病人SAE发生的危险因素采用logistics回归分析。血清Ghrelin水平对脓毒症病人SAE发生的预测价值

分析采用受试者工作特征(ROC)曲线。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 脓毒症组、正常对照组血清Ghrelin水平的比较 脓毒症组病人血清Ghrelin的水平为 $(705.32 \pm 184.29) \mu\text{g/L}$ 、正常对照组血清Ghrelin的水平为 $(526.19 \pm 100.27) \mu\text{g/L}$ 。脓毒症组病人血清Ghrelin的水平高于正常对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

2.2 脓毒症病人SAE发生危险因素的单因素分析 163例脓毒症病人中,入院28 d内出院SAE 46例(28.22%)。单因素分析发现:SAE组、非SAE组病人的性别、年龄、生活习惯、合并症分布差异无统计学意义($P > 0.05$);入院时APACHE II、S100B、NSE、PCT、Ghrelin的差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表1。

表1 脓毒症163例脓毒症相关性脑病(SAE)发生危险因素的单因素分析

	SAE组($n=46$)	非SAE组($n=117$)	$t(\chi^2)$ 值	P 值
性别/例			(0.01)	0.925
男	24	62		
女	22	55		
年龄/例			(0.14)	0.704
<60岁	12	34		
≥ 60	34	83		
入院时APACHE II/例			(28.33)	0.000
<20分	9	77		
≥ 20 分	37	40		
生活习惯/例				
吸烟	18	43	(0.08)	0.778
饮酒	15	48	(0.99)	0.321
合并症/例				
高血压	20	45	(0.35)	0.556
糖尿病	9	28	(0.36)	0.549
冠心病	7	16	(0.07)	0.799
肾功能不全	6	11	(0.47)	0.494
S100B/($\text{mg/L}, \bar{x} \pm s$)	0.99 \pm 0.15	0.78 \pm 0.09	10.96	0.000
NSE/($\mu\text{g/L}, \bar{x} \pm s$)	9.12 \pm 1.05	8.53 \pm 0.92	3.54	0.001
PCT/($\mu\text{g/L}, \bar{x} \pm s$)	5.23 \pm 0.81	4.09 \pm 0.76	8.46	0.000
Ghrelin/($\mu\text{g/L}, \bar{x} \pm s$)	745.34 \pm 143.29	681.23 \pm 120.49	2.89	0.004

注:APACHE II为急性生理与慢性健康状况评分II, S100B为S100B蛋白, NSE为神经元特异性烯醇化酶, PCT为降钙素原, Ghrelin为生长激素释放肽。

2.3 脓毒症病人SAE发生危险因素的多元因素分析 将脓毒症病人入院28 d内SAE发生作为因变量(0=非SAE, 1=SAE),单因素分析中具有差异的指标如入院时APACHE II、S100B、NSE、PCT、Ghrelin

作为自变量纳入 logistics 回归模型中进行分析,发现:入院时 APACHE II、S100B、NSE、PCT、Ghrelin 较高分别是脓毒症病人 SAE 发生的独立危险因素 ($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 脓毒症 163 例 SAE 发生危险因素的多因素分析

因素	β 值	Wald 值	OR	95%CI	P 值
入院时 APACHE II	1.72	6.10	2.76	1.67, 2.76	0.020
S100B	1.59	5.46	2.37	1.54, 2.65	0.029
NSE	1.77	8.39	3.10	1.87, 3.89	0.013
PCT	1.56	4.09	2.09	1.40, 2.44	0.034
Ghrelin	1.46	2.65	1.98	1.21, 2.28	0.041
常量	-4.29	20.18	0.15	0.06, 0.32	<0.001

注: APACHE II 为急性生理与慢性健康状况评分 II, S100B 为 S100B 蛋白, NSE 为神经元特异性烯醇化酶, PCT 为降钙素原, Ghrelin 为生长激素释放肽。

2.4 入院时 Ghrelin 水平对 SAE 的预测价值 入院时 Ghrelin 水平预测 SAE 的最佳截断值为 702.80 $\mu\text{g/L}$, AUC 为 0.748, 95%CI (0.66, 0.83), $Z=9.85$, 灵敏度、特异度分别为 64.10%、65.22%。

3 讨论

SAE 是指完全由脓毒症所致的大脑中枢神经系统病变, 并发 SAE 的脓毒症病人治疗难度及病死率均增加, 积极避免 SAE 发生是降低脓毒症病人死亡率、优化其治疗结局的关键所在。Ghrelin 作为一种脑肠肽近年受到较多关注, Mesgari-Abbasi 等^[8]的研究发现代谢综合症病人血清 Ghrelin 水平异常增高; 分泌性中耳炎患儿^[9]血清 Ghrelin 水平在腺样体切除术后出现明显下降, 上述结果均提示 Ghrelin 可能与机体炎症反应相关。而关于 Ghrelin 与脑损伤的研究也有开展, 如陈翠等^[10]的研究明确指出 Ghrelin 与脑功能障碍间存在紧密联系, 可通过对各种信号通路的调控, 改变其在中枢神经系统的表达水平而发挥脑功能保护作用。

文中脓毒症病人入院早期血清 Ghrelin 的水平较健康志愿者出现异常增高, 且在 SAE 病人中 Ghrelin 明显高于非 SAE 组, 初步提示 Ghrelin 的高表达参与 SAE 的发生。Ghrelin 在多个研究中被发现具有神经保护作用, 如 Liu 等^[11]的研究发现在缺氧-葡萄糖剥夺/再灌注损伤后期 Ghrelin 可促进皮层神经元生长; Gorbunov、King^[12]发现 Ghrelin 治疗可降低小鼠全身电离辐射合并烧伤后颅内出血的发生率。文中 SAE 组病人入院早期血清 Ghrelin 水平的变化推测与脓毒症波及神经组织后反应性刺激神经元保护因子 Ghrelin 的大量释放相关。进一步经 logistics 回归分析证实, 入院时血清 Ghrelin 水平较高是

SAE 发生的独立危险因素, Ghrelin 水平增加幅度与机体炎症应激程度存在内在关联^[13-15], 这可能是高水平的 Ghrelin 促使脓毒症病人脑病并发症出现的本质原因之一。其他影响 ASE 发生的因素包括入院时 APACHE II、S100B、NSE、PCT, 与既往不同研究^[16-18]中的报道结果基本吻合。

鉴于脓毒症病人脑病并发症出现的严重危害性, 寻找可早期筛查 SAE 高危人群的敏感指标用于个体化治疗方案的制定十分有必要。上文中已经明确入院早期血清 Ghrelin 水平与 SAE 存在密切关联性, 进一步经 ROC 分析发现: 入院时 Ghrelin 水平预测 SAE 的最佳截断值为 702.80 $\mu\text{g/L}$, AUC 为 0.748 [95%CI (0.66, 0.83)], 灵敏度、特异度分别为 64.10%、65.22%。上述结果中入院时血清 Ghrelin 预测 SAE 的灵敏度、特异度均相对理想, 提示该指标在 SAE 的早期预警中具有肯定作用, 可能在日后临床实践中发挥作用。

综上所述, 脓毒症病人入院后 SAE 发生的独立危险因素之一是血清 Ghrelin 水平较高, 且具体水平值对 SAE 具有早期预警价值, 可能成为后续脓毒症病人 SAE 风险评估、治疗方案细化等重要参考指标之一。

参考文献

- [1] ZHONG X, XIE L, YANG X, et al. Ethyl pyruvate protects against sepsis-associated encephalopathy through inhibiting the NLRP3 inflammasome[J]. Mol Med, 2020, 26(1): 55.
- [2] EHLER J, PETZOLD A, SHARSHAR T, et al. Biomarker panel to differentiate brain injury from brain dysfunction in patients with sepsis-associated encephalopathy[J]. Crit Care Med, 2020, 48(5): e436-e437. DOI: 10.1097/CCM.0000000000004266.
- [3] 金宇兰, 吴晓梁. 血液灌流联合血液透析滤过治疗对重症急性胰腺炎患者血清 Visfatin、Ghrelin 表达的影响[J]. 中国医药导报, 2018, 15(7): 82-85.
- [4] 臧运华, 李霞, 郑志轩, 等. 补肾活血通腑方对慢性脑供血不足病人脑肠肽 Ghrelin 及大便间隔天数的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2020, 18(5): 741-744.
- [5] 余国亮, 崔可, 姜敏娟, 等. 脓毒症相关性脑病患者血清 Ghrelin 与脑损伤严重程度的研究[J]. 中华医院感染学杂志, 2020, 30(11): 1655-1658.
- [6] 中国医师协会急诊医师分会. 中国脓毒症/脓毒性休克急诊治疗指南(2018)[J]. 感染、炎症、修复, 2019, 20(1): 3-22.
- [7] SAIDA IBEN, KORTLI S, AMAMOU B, et al. A Tunisian version of the confusion assessment method for the intensive care unit (CAM-ICU): translation and validation[J]. BMC Psychiatry, 2020, 20(1): 206.
- [8] MESGARI-ABBASI M, ABBASALIZAD FARHANGI M. Serum concentrations of cholecystokinin, peptide YY, ghrelin and high sensitive C-reactive protein in association with metabolic syndrome ingredients in obese individuals[J]. Acta Endocrinol (Bucharest), 2020, 16(1): 37-42.

- [9] ŻELAZOWSKA-RUTKOWSKA B, JACEWICZ K, KASPRZYC-KA E, et al. The effects of adenoidectomy of serum insulin-like growth factor-1 (IGF-1) and ghrelin in hypertrophied adenoids in children with otitis media with effusion [J]. *Otolaryngol Pol*, 2020, 74(4): 13-17.
- [10] 陈翠, 周萍, 赵贝. 脑肠肽 ghrelin 与脑功能障碍关系的研究进展[J]. *中华实用诊断与治疗杂志*, 2019, 33(10): 1033-1036.
- [11] LIU J, CHEN M, DONG R, et al. Ghrelin promotes cortical neurites growth in late stage after oxygen-glucose deprivation/reperfusion injury[J]. *J Mol Neurosci*, 2019, 68(1): 29-37.
- [12] GORBUNOV NV, KIANG JG. Ghrelin therapy decreases incidents of intracranial hemorrhage in mice after whole-body ionizing irradiation combined with burn trauma[J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(8): 1693.
- [13] WANG Y, CAO L, LIU X. Ghrelin alleviates endoplasmic reticulum stress and inflammation-mediated reproductive dysfunction induced by stress[J]. *J Assist Reprod Genet*, 2019, 36(11): 2357-2366.
- [14] HU X, YOU L, HU C, et al. Effects of β -hydroxybutyric acid and ghrelin on the motility and inflammation of gastric antral smooth muscle cells involving the regulation of growth hormone secretagogue receptor[J]. *Mol Med Rep*, 2019, 20(6): 5050-5058.
- [15] OMRANI H, ALIPOUR MR, FARAJDOKHT F, et al. Effects of chronic ghrelin treatment on hypoxia-induced brain oxidative stress and inflammation in a rat normobaric chronic hypoxia model [J]. *High Alt Med Biol*, 2017, 18(2): 145-151.
- [16] 王珍, 李国民, 管双仙, 等. 血清降钙素原、N 前端脑钠肽和 APACHE II 评分预测脓毒症相关性脑病的价值[J]. *临床麻醉学杂志*, 2019, 35(11): 1047-1050.
- [17] 陈军. 血清降钙素原 PCT 的变化与脓毒症脑病预后的相关性研究[J]. *吉林医学*, 2020, 41(1): 86-87.
- [18] 冯清, 吴龙, 艾宇航, 等. 神经元特异性烯醇化酶、中枢神经特异蛋白与白细胞介素-6 在脓毒症相关性脑病中的诊断价值[J]. *中华内科杂志*, 2017, 56(10): 747-751.

(收稿日期: 2020-08-06, 修回日期: 2020-09-27)

引用本文: 鲍治诚, 吴亚平, 张蕾, 等. 血脂个体化调控联合地中海饮食模式治疗缺血性脑卒中 100 例[J]. *安徽医药*, 2022, 26(8): 1640-1644. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6469.2022.08.036.

◇ 临床医学 ◇



血脂个体化调控联合地中海饮食模式治疗缺血性脑卒中 100 例

鲍治诚, 吴亚平, 张蕾, 钱小燕

作者单位: 昆山市第一人民医院神经内科, 江苏 昆山 215300

摘要: **目的** 探讨血脂个体化调控联合地中海饮食模式治疗缺血性脑卒中的临床效果。**方法** 选取 2017 年 7 月至 2018 年 6 月在昆山市第一人民医院就诊的符合入选标准的缺血性脑卒中病人 300 例, 采用随机数字表法分成 A、B、C 组, 每组 100 例。A 组给予血脂个体化调控联合地中海饮食模式, B 组给予血脂个体化调控联合低盐低脂饮食, C 组给予强化降脂联合地中海饮食模式, 比较三组血脂达标率、达标时间、斑块逆转程度、不良反应、卒中复发率、病人预后 [Barthel 指数量表 (BI) 评分、美国国立卫生院神经功能缺损 (NIHSS) 评分]。**结果** 干预 6 周、12 周后 A 组、C 组低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C) 达标率、BI 指数评分大于 B 组, NIHSS 评分及斑块指数低于 B 组 (除干预 12 周 C 组斑块指数), 均差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。A 组 (6.15 ± 2.22) 周、C 组 (7.07 ± 2.57) 周血脂达标时间小于 B 组 (10.68 ± 3.08) 周, A 组血脂达标时间小于 C 组, 均差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。12 个月 after A 组、C 组卒中复发率均低于 B 组 ($P < 0.05$)。A 组、B 组不良反应发生率 (除伴发糖尿病外) 均低于 C 组 ($P < 0.05$)。**结论** 缺血性脑卒中病人采用血脂个体化调控联合地中海饮食模式治疗, 能提高血脂达标率, 缩短达标时间, 改善病人预后, 降低卒中复发率及不良反应发生率, 值得推广应用。

关键词: 脑梗死; 卒中; 血脂; 个体化调控; 地中海饮食模式; 斑块指数; 达标率

Effect of individual regulation of blood lipid combined with the mediterranean diet pattern in ischemic stroke: 100 cases

BAO Zhicheng, WU Yaping, ZHANG Lei, QIAN Xiaoyan

Author Affiliation: Department of Neurology, The First People's Hospital of Kunshan, Kunshan, Jiangsu 215300, China

Abstract: **Objective** To investigate the effect of individualized regulation of blood lipids combined with Mediterranean diet pattern in the treatment of ischemic stroke. **Methods** A total of 300 patients with ischemic stroke who met the inclusion criteria in the First People's Hospital of Kunshan from July 2017 to June 2018 were selected, and patients were randomly divided into group A, B and C, with 100 cases in each group. Group A was given individualized blood lipid regulation combined with a Mediterranean diet pattern, group B was given individualized blood lipid regulation combined with a low-salt and low-fat diet, and group C was given an enhanced