

# 血清瘦素与酒精依赖患者认知功能的关系

王怀志 胡建

150001 哈尔滨医科大学附属第一医院精神科

通信作者: 胡建, Email: hujian0451@163.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2019.02.005

**【摘要】目的** 研究酒精依赖患者与健康对照者的血清瘦素水平的差异,以及酒精依赖患者血清瘦素浓度与认知功能的关系。**方法** 采取简单随机抽样,纳入45例来自中国北方符合DSM-IV中酒精依赖诊断标准的汉族男性住院患者,选取45名与酒精依赖患者组在一般资料方面相当的健康男性志愿者作为对照组,酶联免疫吸附试验检测两组受试者血清瘦素水平,应用威斯康星卡片分类测验(WCST)评定其认知功能。**结果** 酒精依赖患者血清瘦素水平高于对照组( $P < 0.001$ );酒精依赖患者血清瘦素水平与WCST中的总错误分类数( $r=0.339, P=0.023$ )和持续错误分类数( $r=0.372, P=0.012$ )呈正相关,而与正确分类数( $r=-0.339, P=0.023$ )和完成分类数( $r=-0.327, P=0.029$ )呈负相关。**结论** 酒精依赖患者血清瘦素水平高于正常,瘦素水平越高其认知功能损害越重。

**【关键词】** 酒精依赖; 瘦素; 认知功能

**基金项目:** 国家自然科学基金面上项目(81271471)

## Relationship between serum leptin levels and the cognitive functions of alcohol dependent patients

Wang Huaizhi, Hu Jian

Department of Psychiatry, the First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150001, China

Corresponding author: Hu Jian, Email: hujian0451@163.com

**【Abstract】 Objectives** To study the difference of serum leptin levels between alcohol dependent patients and the control group, and the relationship between serum leptin levels and the cognitive functions of alcohol dependent patients. **Methods** A total of 45 Han male patients from Northern China with the diagnosis of alcohol dependence based on the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV) were randomly selected. A total of 45 male healthy individuals were selected as the control group. Blood samples were collected from both groups, and the serum leptin levels were measured using enzyme-linked immunosorbent test. The cognitive functions were evaluated by Wisconsin Card Sorting Test (WCST). **Results** The level of serum leptin in the experimental group was higher than that in the control group, and the difference has statistical significance ( $P < 0.001$ ). In the experimental group, the level of serum leptin was positively related to the total errors ( $r=0.339, P=0.023$ ) and the continuous errors ( $r=0.372, P=0.012$ ) of WCST while negatively related to the total corrects ( $r=-0.339, P=0.023$ ) and continuous corrects ( $r=-0.327, P=0.029$ ). **Conclusions** The level of serum leptin in alcohol dependent patients is significantly higher than general population, and the higher the level of serum leptin is, the more severe the cognitive impairment becomes.

**【Key words】** Alcohol dependence; Leptin; Cognitive function

**Fund Program:** National Natural Science Foundation of China (81271471)

饮酒导致的健康问题和社会问题,已受到越来越多的关注。长期过量饮酒可引起酒精依赖(alcohol dependence),酒精依赖是指由于反复饮酒而导致躯体或心理上对酒精的强烈渴望与耐受,同时也会导致中枢及周围神经系统、心血管系统、消化系统等系统的损害<sup>[1-3]</sup>。近几年来,有越来越多的证据显示,食欲调节肽瘦素(leptin)对酒精依赖的发病有一定的影响。瘦素可以改变下丘脑促肾上腺皮质激

素释放激素(corticotropin releasing hormone, CRH)和阿黑皮素原(propimelanocotin, POMC)的基因表达,影响下丘脑-垂体-肾上腺皮质(hypothalamic-pituitary-adrenal axis, HPA)应激激素轴,并且对药物奖赏系统的内啡肽能产生调制作用,从而对酒精依赖的发生、发展产生影响<sup>[4-5]</sup>。目前,瘦素已经作为一种潜在的酒精依赖状态标记,并且其在认知功能上的作用已经越来越被重视。本研究通过测定酒精

依赖患者血清瘦素水平,应用威斯康星卡片分类测验(Wisconsin Card Sorting Test, WCST)评价认知功能,探讨酒精依赖患者血清瘦素水平与酒精依赖及其认知功能的关系。

### 对象与方法

1.研究对象:(1)酒精依赖患者组:采取简单随机抽样,选取2017年6月—2018年2月在哈尔滨医科大学附属第一医院精神科入院的初期酒精依赖患者,入组45例。纳入标准:①符合DSM-IV中酒精依赖的诊断;②酒精依赖筛查量表(Michigan Alcoholism Screening Test, MAST)筛选酒精依赖患者,MAST评分 $\geq 5$ 分为酒精依赖患者,可以入组;③男性,来自中国北方汉族;④18~65岁;⑤同意参与本项研究。排除标准:①其他精神障碍史及药物成瘾史(除酒精外);②严重的心血管、消化、内分泌系统疾病患者;③中枢神经系统疾病。(2)对照组:同期在哈尔滨医科大学附属第一医院体检的健康人员,入组45人。纳入标准:①男性,来自中国北方汉族;②年龄18~65岁;③MAST评分 $\leq 4$ 分;④同意参与本研究项目。排除标准:①有其他物质依赖史,家系中有酒精和药物成瘾者,有精神疾病史;②有中枢神经系统疾病病史;③有其他严重躯体疾病病史。

2.血清瘦素测定:所有入组者于清晨6:30—7:30空腹抽取肘静脉血5~10 ml,将抽取的血样放于EDTA采血管中摇匀后,室温下静置20 min后3 000 r/min离心,离心20 min后去除颗粒,取血清放入-20℃冰箱内低温保存待测。血清瘦素检测采用ELISA法,试剂盒为北京百奥莱博科技有限公司生产。待入组结束后统一进行所有标本血清瘦素水平检测。

3.临床资料收集和认知功能测评:对符合入组标准的对象进行病史采集,填写酒精依赖调查表,记录临床资料,采用WCST评价入组对象的认知功能。所有量表评定由作者本人评估。

4.统计学方法:采用SPSS 17.0软件进行统计分析。组间年龄、教育程度、BMI、瘦素、WCST结果

比较采用 $t$ 检验和秩和检验。患者组瘦素与饮酒资料、WCST评分之间相关性的探讨应用Pearson相关分析; $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

### 结果

1.两组一般资料比较:酒精依赖患者每日饮酒,平均年龄( $47.160 \pm 9.660$ )岁,教育程度:小学8例,中学27例,大学10例,平均BMI: ( $21.530 \pm 3.000$ ) $\text{kg}/\text{m}^2$ 。对照组平均( $46.360 \pm 7.505$ )岁,教育程度:小学6名,中学27名,大学12名,平均BMI: ( $22.410 \pm 1.986$ ) $\text{kg}/\text{m}^2$ 。两组之间年龄( $P=0.662$ )、教育程度( $P=0.507$ )、BMI ( $P=0.107$ )差异均无统计学意义,具有可比性。

2.两组血清瘦素水平比较:酒精依赖患者组与对照组血清瘦素浓度分别为( $8.113 \pm 0.899$ ) $\mu\text{g}/\text{L}$ 、( $5.260 \pm 0.738$ ) $\mu\text{g}/\text{L}$ ,差异有统计学意义( $t=16.442$ ,  $P < 0.05$ )。

3.酒精依赖患者组血清瘦素水平与饮酒资料的相关性分析:见表1。酒精依赖患者组血清瘦素水平与饮酒年限、BMI、MAST评分之间均无相关性均( $P > 0.05$ );与每日饮酒量呈正相关( $r=0.298$ ,  $P=0.047$ )。

表1 酒精依赖患者组血清瘦素浓度与饮酒年限、每日饮酒量、BMI、MAST评分相关性分析

项目	瘦素( $\mu\text{g}/\text{L}$ , $\bar{x} \pm s$ )	$r$ 值	$P$ 值
饮酒年限(年)	$20.580 \pm 10.150$	0.008	0.956
每日饮酒量(标准杯)(ml)	$13.930 \pm 7.810$	0.298	0.047
BMI( $\text{kg}/\text{m}^2$ )	$21.530 \pm 3.000$	-1.550	0.311
MAST评分(分)	$28.420 \pm 7.210$	0.168	0.271

4.两组认知功能的比较:见表2。两组WCST指标的总正确数、总错误数、持续错误数、随机错误数和完成分类数,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。酒精依赖患者组WCST正确数和完成分类数显著低于对照组,而总错误数、随机错误数、持续错误数显著高于对照组。

5.酒精依赖患者组血清瘦素与认知功能的关系:WCST中的总错误数、持续错误数与患者血

表2 酒精依赖患者组与对照组认知功能的比较(个,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	总正确数	总错误数	持续错误数	随机错误数	完成分类数
酒精依赖患者组	45	$27.090 \pm 6.320$	$20.910 \pm 6.320$	$12.040 \pm 3.950$	$8.870 \pm 3.090$	$3.180 \pm 1.110$
对照组	45	$34.890 \pm 3.190$	$13.110 \pm 3.190$	$7.710 \pm 1.710$	$5.400 \pm 2.130$	$4.760 \pm 0.800$
$t$ 值		-7.393	7.393	6.754	6.195	-7.711
$P$ 值		$< 0.001$	$< 0.001$	$< 0.001$	0.003	0.022

清瘦素水平呈正相关( $r=0.339$ ,  $P=0.023$ ;  $r=0.372$ ,  $P=0.012$ ), 而总正确数和完成分类数与瘦素水平呈负相关( $r=-0.339$ ,  $P=0.023$ ;  $r=-0.327$ ,  $P=0.029$ )。

## 讨 论

酒精依赖是一种常见的致残及致死率均较高的精神疾病, 其终生患病率为3%~16%, 全世界每年有数以百万计的人群因饮酒而死亡<sup>[6-7]</sup>。酒精依赖患者给家庭和社会带来了沉重的负担, 近年来酒精依赖以及慢性酒精中毒的发病率越来越高, 随之增加的是国内外学者对酒精依赖发病原因及诱发因素的探索研究。神经递质失调假说是一种重要的病因假说机制, 特别是中脑边缘多巴胺系统, 认为体内多巴胺系统、5-羟色胺(5-HT)系统、内源性阿片系统、 $\gamma$ -氨基丁酸(GABA)系统、谷氨酸能神经系统、神经肽Y(NPY)系统、POMC系统等失调紊乱与酒精依赖的发生发展有关<sup>[8]</sup>。随着人们对瘦素及其受体研究的深入, 越来越多的国内外学者提出瘦素及其受体在酒精依赖发生发展中起到一定作用。瘦素作为一种食欲调节肽, 广泛分布于中枢和周围神经系统, 调节机体能量平衡, 对海马学习过程和记忆功能产生影响, 亦可对内分泌、免疫、神经等多个系统产生调控作用。有临床资料表明, 瘦素参与了酒精依赖的发生, 并可能与认知功能障碍有关联<sup>[9]</sup>。

在正常生理情况下血清瘦素水平是通过脂肪细胞-下丘脑轴来调节, 当人体摄取的营养和能量充足时, 体内脂肪含量增多, 使得脂肪细胞分泌瘦素升高, 从而促进能量消耗; 当人体能量摄入不足时, 体脂减少, 脂肪细胞瘦素分泌下降, 从而降低能耗。当机体体脂大量增加, 即产生肥胖时, 虽然脂肪细胞大量分泌瘦素, 血清高浓度的瘦素难以发挥功能, 即产生瘦素抵抗<sup>[10-12]</sup>。瘦素水平调节的过程受交感神经、NPY、POMC、胰高血糖素等因素的影响<sup>[13-14]</sup>。本研究结果显示酒精依赖患者组血清瘦素浓度比对照组高, 并且酒精依赖患者组血清瘦素水平与每日饮酒量呈正相关。这与以往的大多研究瘦素与酒精依赖关系的文献报道结果类似。之所以产生这种结果, 可能是由于瘦素与NPY、CRH、POMC相互作用的结果。NPY可与瘦素相互作用, 通过瘦素-下丘脑NPY轴, 从而使得瘦素水平升高<sup>[15]</sup>。因下丘脑-垂体-肾上腺-脂肪轴的存在, 随着饮酒量的增加, 酒精依赖患者体内应激激素系统被激活, 这将引起CRH分泌代偿性增加, 使得肾上腺皮质功能亢进, 从而使糖皮质激素水平升高, 导致血清瘦素水平的增高。

此外, 大脑POMC系统在调节酒精的消耗及反应上具有重要的作用<sup>[16]</sup>, 在酒精依赖的患者, 其饮酒量逐渐增加, POMC活动增强, 而瘦素可与POMC系统相互作用, POMC基因表达的变化与血浆瘦素水平的变化是平行的, 因此可能导致瘦素水平的升高。

基于以往的慢性酒精中毒以及酒精依赖研究, 学者们发现酒精依赖患者存在一定的认知损害。认知是人类拥有的一种高级、复杂、重要的神经功能, 它包括学习的能力, 识别各种语言文字的能力, 观察判断和理解推理的能力等。酒精会对神经系统产生不良影响, 由于长期大量饮用、滥用酒精, 造成大脑功能区的损伤, 这将会引起各种认知功能的障碍。在临床上, 酒精依赖所引起的认知损害并不少见, 患者表现为注意力受损、遗忘、记忆力下降、头脑反应慢等症状。本次研究通过WCST测验检测酒精依赖患者的认知功能, 结果提示酒精依赖患者组存在认知的损害。酒精依赖患者组血清瘦素水平与WCST中的总错误分类数、持续错误分类数呈正相关, 而与总正确分类数、完成分类数呈负相关。因此可以看出血清瘦素水平越高, 其认知功能损害越严重。近些年来的研究证实, 瘦素受体在中枢分布较多, 例如下丘脑、海马、小脑、脑干和大脑皮质等, 这些脑区均与学习记忆密切相关<sup>[17]</sup>。瘦素在正常的生理浓度下作用于这些脑区可改变其神经元或突触的结构、功能以及可塑性, 为神经元供应能量, 影响神经元的活动, 从而提高学习、记忆、理解、判断推理及其他认知功能<sup>[18]</sup>。在帕金森病的研究中发现, 瘦素可以通过MAPK和ERK等途径调节反应元件结合蛋白(pCREB), 使脑源性神经营养因子(BDNF)含量增加, 以此来对抗体内六羟多巴胺的毒性, 使得神经受到保护<sup>[19-20]</sup>。然而高浓度的瘦素可通过增强GABA能突触传递抑制海马神经元兴奋性, 导致学习及记忆能力的下降, 在N-甲基-D-天冬氨酸(NMDA)受体被活化条件下, 高浓度瘦素对学习记忆则是抑制作用<sup>[21-23]</sup>。瘦素可介导NMDA受体的激活, 而其过度的激活则产生兴奋毒性作用, 兴奋性氨基酸增高, 导致神经元损伤以及神经功能损害。据此我们推断, 瘦素可能通过以上途径对酒精依赖患者的认知产生影响。此外, 瘦素抵抗也可能是产生认知损害的原因, 瘦素抵抗是指血清瘦素水平升高而其作用减弱或消失。在酒精依赖初期, 体内增加的瘦素起到保护神经、改善学习和记忆等, 在酒精依赖的后期, 随着饮酒量的增加, 当瘦素的水平增加到一定程度之后, 体内的瘦素产生抵抗,

难以发挥正常的生理功能,无法增加BDNF的含量,对神经元的保护作用减弱,高浓度的瘦素对学习和记忆能力等产生不良影响,从而使认知功能降低。

综上所述,本研究提示酒精依赖患者血清瘦素水平高于正常,并且其水平越高对认知功能损害越重。这与以往的大多研究瘦素与酒精依赖关系的文献报道结果类似。但是本研究尚存在不足:本研究的样本量较小;研究对象性别均为男性,未能在性别方面研究是否存在差异性;在评定认知功能上指标不全面。在未来的研究中,我们需要增大样本量、纳入不同性别的患者、增加认知功能评定指标,进一步证实以上试验结果。

**利益冲突** 文章所有作者共同认可文章无相关利益冲突

**作者贡献声明** 实验构思与设计、研究准备、数据分析、数据解释、论文撰写、数据搜集、数据整理、论文修订为王怀志,提供案例、提供分析工具、获取资助、论文审校为胡建

### 参 考 文 献

- [1] Huang Y, Mohan A, De Ridder D, et al. The neural correlates of the unified percept of alcohol-related craving: a fMRI and EEG study[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 923. DOI: 10.1038/s41598-017-18471-y.
- [2] Miguel-Hidalgo JJ. Molecular Neuropathology of Astrocytes and Oligodendrocytes in Alcohol Use Disorders[J]. *Front Mol Neurosci*, 2018, 11: 78. DOI: 10.3389/fnmol.2018.00078.
- [3] Stärkel P, Leclercq S, de Timary P, et al. Intestinal dysbiosis and permeability: the yin and yang in alcohol dependence and alcoholic liver disease[J]. *Clin Sci (Lond)*, 2018, 132(2): 199-212. DOI: 10.1042/CS20171055.
- [4] 王怀志,胡建,师晶晶,等.瘦素与酒依赖关系的研究进展[J]. *神经疾病与精神卫生*, 2016, 16(1): 97-99. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2016.01.027.  
Wang HZ, Hu J, Shi JJ, et al. Research progress on the relationship between leptin and alcohol dependence[J]. *Journal of Neuroscience and Mental Health*, 2016, 16(1): 97-99.
- [5] Wurst FM, Rasmussen DD, Hillemecher T, et al. Alcoholism, craving, and hormones: the role of leptin, ghrelin, prolactin, and the pro-opiomelanocortin system in modulating ethanol intake[J]. *Alcohol Clin Exp Res*, 2007, 31(12): 1963-1967. DOI: 10.1111/j.1530-0277.2007.00531.x.
- [6] Kranzler HR, Soyka M. Diagnosis and Pharmacotherapy of Alcohol Use Disorder: A Review[J]. *JAMA*, 2018, 320(8): 815-824. DOI: 10.1001/jama.2018.11406.
- [7] Antonelli M, Ferrulli A, Sestito L, et al. Alcohol addiction: the safety of available approved treatment options[J]. *Expert Opin Drug Saf*, 2018, 17(2): 169-177. DOI: 10.1080/14740338.2018.1404025.
- [8] 王绪铁,张瑞岭,向小军.酒精依赖的生物学发病机制[J]. *中国药物滥用防治杂志*, 2013, 19(4): 244-248. DOI: 10.3969/j.issn.1006-902X.2013.04.019.
- [9] Bach P, Bumb JM, Schuster R, et al. Effects of leptin and ghrelin on neural cue-reactivity in alcohol addiction: Two streams merge to one river[J]. *Psychoneuroendocrinology*, 2019, 100: 1-9. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2018.09.026.
- [10] Chen HJ, Liu J. Actein ameliorates hepatic steatosis and fibrosis in high fat diet-induced NAFLD by regulation of insulin and leptin resistant[J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 97: 1386-1396. DOI: 10.1016/j.biopha.2017.09.093.
- [11] Pan WW, Myers MG Jr. Leptin and the maintenance of elevated body weight[J]. *Nat Rev Neurosci*, 2018, 19(2): 95-105. DOI: 10.1038/nrn.2017.168.
- [12] Ye Z, Liu G, Guo J, et al. Hypothalamic endoplasmic reticulum stress as a key mediator of obesity-induced leptin resistance[J]. *Obes Rev*, 2018, 19(6): 770-785. DOI: 10.1111/obr.12673.
- [13] Zhang Y, Chua S Jr. Leptin Function and Regulation[J]. *Compr Physiol*, 2017, 8(1): 351-369. DOI: 10.1002/cphy.c160041.
- [14] 李昌明,周平,韩建奎.瘦素的研究进展[J]. *中国误诊学杂志*, 2005, 5(5): 848-850. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6647.2005.05.017.
- [15] Guzmán A, Hernández-Coronado CG, Rosales-Torres AM, et al. Leptin regulates neuropeptides associated with food intake and GnRH secretion[J]. *Ann Endocrinol (Paris)*, 2019, 80(1): 38-46. DOI: 10.1016/j.ando.2018.07.012.
- [16] Zhou Y, Rubinstein M, Low MJ, et al. Hypothalamic-specific proopiomelanocortin-deficiency reduces alcohol drinking in male and female mice[J]. *Genes Brain Behav*, 2017, 16(4): 449-461. DOI: 10.1111/gbb.12362.
- [17] Lee DK, Jeong JH, Chun SK, et al. Interplay between glucose and leptin signalling determines the strength of GABAergic synapses at POMC neurons[J]. *Nat Commun*, 2015, 6: 6618. DOI: 10.1038/ncomms7618.
- [18] Kwon O, Kim KW, Kim MS. Leptin signalling pathways in hypothalamic neurons[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2016, 73(7): 1457-1477. DOI: 10.1007/s00018-016-2133-1.
- [19] 程瑾,胡顺安.瘦素的神经保护与促进记忆作用研究进展[J]. *中国全科医学*, 2014, 17(21): 2521-2523. DOI: 10.3969/j.issn.1007-9572.2014.21.026.  
Cheng J, Hu SA. Neuroprotective and Memory-promoting Roles of Leptin[J]. *Chinese General Practice*, 2014, 17(21): 2521-2523.
- [20] Weng Z, Signore AP, Gao Y, et al. Leptin protects against 6-hydroxydopamine-induced dopaminergic cell death via mitogen-activated protein kinase signaling[J]. *J Biol Chem*, 2007, 282(47): 34479-34491. DOI: 10.1074/jbc.m705426200.
- [21] de Candia P, Matarese G. Leptin and ghrelin: Sewing metabolism onto neurodegeneration[J]. *Neuropharmacology*, 2018, 136(PtB): 307-316. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2017.12.025.
- [22] McGregor G, Harvey J. Regulation of Hippocampal Synaptic Function by the Metabolic Hormone, Leptin: Implications for Health and Neurodegenerative Disease[J]. *Front Cell Neurosci*, 2018, 12: 340. DOI: 10.3389/fncel.2018.00340.
- [23] Witte AV, Köbe T, Graunke A, et al. Impact of leptin on memory function and hippocampal structure in mild cognitive impairment[J]. *Hum Brain Mapp*, 2016, 37(12): 4539-4549. DOI: 10.1002/hbm.23327.

(收稿日期:2019-01-07)

(本文编辑:戚红丹)