

DOI: 10.14188/j.1671-8852.2025.0860

文章编号 1671-8852(2026)06-0800-05

FGF2、NLRP1、CTRP4表达与缺血性脑卒中患者抑郁的关系

马海峰 王刚 常青 王晓宁 白璐 景永惠 薛茜 翟秀珍 宋爱霞
河北北方学院附属第一医院神经内科 河北 张家口 075000

摘要 目的:讨论成纤维细胞生长因子2(FGF2)、NOD样受体热蛋白结构域相关蛋白1(NLRP1)、C1q/肿瘤坏死因子相关蛋白4(CTRP4)表达与缺血性脑卒中(IS)抑郁的关系。方法:选择河北北方学院附属第一医院2023年6月—2024年12月收治的181例IS患者作为观察对象(IS组),另招募同期体检健康受试者185例作为对照组;ELISA检测血清中FGF2、NLRP1、CTRP4水平;IS患者进行抑郁评估并分为抑郁组($n=51$)和非抑郁组($n=130$);多因素Logistic回归分析影响IS患者发生抑郁的因素;ROC曲线分析血清FGF2、NLRP1、CTRP4对IS患者发生抑郁的诊断价值;采用R4.4.3统计分析软件绘制决策曲线,分析净收益情况。结果:抑郁组较非抑郁组血清FGF2、CTRP4水平降低,合并冠心病比例及血清NLRP1水平升高($P<0.05$);血清FGF2、CTRP4低表达,NLRP1高表达是IS患者发生抑郁的危险因素($P<0.05$);血清FGF2、NLRP1、CTRP4单独及联合诊断IS患者发生抑郁的ROC曲线下面积(AUC)分别为0.744、0.838、0.854、0.960,三者联合的诊断效能高于单独诊断,总体净效益高于单一指标的净效益($P<0.05$)。结论:IS患者血清FGF2、CTRP4水平降低,NLRP1水平升高,且都是患者发生抑郁的影响因素,三者联合诊断抑郁具有较高的临床诊断价值。

关键词 缺血性脑卒中;成纤维细胞生长因子2;NOD样受体热蛋白结构域相关蛋白1;C1q/肿瘤坏死因子相关蛋白4;抑郁;Logistic回归分析

中图分类号 R741

文献标志码 A

Relationship between the expression of FGF2, NLRP1 and CTRP4 and depression in ischemic stroke patients

MA Haifeng, WANG Gang, CHANG Qing, WANG Xiaoning, BAI Lu, JING Yonghui, XUE Qian,
ZHAI Xiuzhen, SONG Aixia

Department of Neurology, The First Affiliated Hospital of Hebei North University, Zhangjiakou 075000,
Hebei, China

Abstract

Objective: To investigate the relationship between serum fibroblast growth factor 2 (FGF2), NOD-like receptor pyrin domain-containing protein 1 (NLRP1), and C1q/tumor necrosis factor-related protein 4 (CTRP4) levels and depression in ischemic stroke (IS). **Methods:** From June 2023 to December 2024, 181 patients with IS admitted to The First Affiliated Hospital of Hebei North University were enrolled as the IS group. During the same period, 185 healthy subjects who underwent physical examinations were recruited as the control group. ELISA was used to measure serum levels of FGF2, NLRP1, and CTRP4. IS patients were evaluated for depression and divided into a depression

课题来源:2025年度政府资助临床医学优秀人才培养项目(编号:ZF2025267)。

作者简介:马海峰,女,1984—,主要从事神经内科疾病的研究,E-mail:15297316767@163.com。

通信作者:宋爱霞,E-mail:1979958315@qq.com。

group ($n=51$) and a non-depression group ($n=130$). Multivariate logistic regression was used to identify factors affecting the occurrence of depression in IS patients. ROC curve analysis was used to evaluate the diagnostic value of serum FGF2, NLRP1, and CTRP4 for depression in IS patients. Decision curve analysis was performed using R software (version 4.4.3) to evaluate the net benefit.

Results: The depression group had lower serum FGF2 and CTRP4 levels, a higher proportion of comorbid coronary heart disease, and higher serum NLRP1 than the non-depression group ($P<0.05$). Low serum levels of FGF2 and CTRP4 and high serum NLRP1 were risk factors for depression in IS patients ($P<0.05$). The area under the ROC curve (AUC) of serum FGF2, NLRP1, and CTRP4 alone and in combination for diagnosing depression in IS patients was 0.744, 0.838, 0.854, and 0.960, respectively. The diagnostic efficacy of the combination of the three indices was higher than that of each alone, and the overall net benefit was higher than that of single indicators ($P<0.05$).

Conclusion: Low serum FGF2 and CTRP4 levels and high NLRP1 level are risk factors for the occurrence of depression in IS patients, and the combination of the three indices has high clinical value for diagnosis.

Key Words Ischemic Stroke; Fibroblast Growth Factor 2; NOD Like Receptor Family Pyrin Domain-Containing 1; C1q/Tumor Necrosis Factor Related Protein 4; Depression; Logistic Regression Analysis

缺血性脑卒中(ischemic stroke, IS)是全世界范围内死亡和残疾的主要原因之一^[1]。抑郁是IS患者常见的并发症之一,会进一步影响患者的神经功能恢复、生活质量以及预后^[2]。成纤维细胞生长因子2(fibroblast growth factor 2, FGF2)在产后抑郁症(postnatal depression, PPD)患者血清中低表达,且与爱丁堡产后抑郁量表(Edinburgh Postnatal Depression Scale, EPDS)评分呈负相关,在PPD的病情缓解方面可能有一定的价值^[3]。脑卒中急性期神经功能损害和睡眠障碍越严重,血液中NOD样受体热蛋白结构域相关蛋白1(NOD like receptor family pyrin domain-containing 1, NLRP1)水平越高,抑郁程度越严重^[4]。C1q/肿瘤坏死因子相关蛋白4(C1q/tumor necrosis factor related protein, CTRP4)在重度抑郁症(major depressive disorder, MDD)患者血清中低表达,且可能介导MDD的生理进程^[5]。血清FGF2、NLRP1、CTRP4三者与IS后抑郁的关系尚不十分清楚。因此,本研究旨在探讨IS患者血清FGF2、NLRP1、CTRP4的表达水平,并通过Logistic回归分析其与抑郁发生的相关性。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择河北北方学院附属第一医院2023年6月—2024年12月收治的181例IS患者作为观察对象(IS组),包括女性92例,男性89例,平均年

龄(64.25 ± 7.12)岁。纳入标准:(1)符合IS诊断标准^[6];(2)资料完整。排除标准:(1)继发性脑卒中者;(2)有精神疾病家族病史及既往有精神病史;(3)认知功能障碍或不配合者。另招募同期体检健康受试者185例作为对照组,女性95例,男性90例,年龄(56.32 ± 7.03)岁。两组受试者性别、年龄资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。受试者均签署知情同意书。本研究已经本院伦理委员会批准。

1.2 研究方法

1.2.1 血清FGF2、NLRP1、CTRP4水平测定 患者治疗前、健康受试者体检时留取静脉血,收集血清,使用FGF2(武汉赛奥斯生物, RP-D9ZGF5)、NLRP1(深圳佰瑞德生物, A-QEK03732-96wells)、CTRP4(上海攸碧艾生物, U96-1044E)ELISA试剂盒测定FGF2、NLRP1、CTRP4水平。

1.2.2 患者分组 IS患者采用汉密尔顿抑郁量表(Hamilton depression scale, HAMD)进行抑郁评估, HAMD ≥ 7 分者归为抑郁组($n=51$), HAMD < 7 分者归为非抑郁组($n=130$)^[7]。

1.2.3 临床资料收集 收集患者的年龄、性别、体质指数(body mass index, BMI),合并糖尿病、高血压、冠心病、饮酒史,以及血总胆固醇(total cholesterol, TC)、甘油三酯(triglycerides, TG)、高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)水平等。

1.3 统计学分析 采用 IBM 公司 SPSS 25.0 软件统计和分析数据,计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,两组间比较使用独立样本 t 检验;计数资料以频数(构成比)[例(%)]表示,两组比较使用 χ^2 检验;多因素 Logistic 回归分析影响 IS 患者发生抑郁的因素;受试者工作特征曲线(ROC)及曲线下面积(AUC)分析血清 FGF2、NLRP1、CTRP4 对 IS 患者发生抑郁的诊断价值;采用 R4.4.3 统计分析软件绘制决策曲线,分析净收益情况。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 对照组和 IS 组血清 FGF2、NLRP1、CTRP4 水平比较 IS 组较对照组血清 FGF2 [$(23.63\pm 3.37) \text{ pg}\cdot\text{mL}^{-1}$ vs $(41.75\pm 5.20) \text{ pg}\cdot\text{mL}^{-1}$]、CTRP4 [$(4.92\pm 0.68) \text{ pg}\cdot\text{mL}^{-1}$ vs $(9.46\pm 1.18) \text{ pg}\cdot\text{mL}^{-1}$] 水平降低, NLRP1 水平升高 [$(371.77\pm 52.33) \text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ vs $(261.33\pm 40.16) \text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$], 均 $P<0.05$ 。

2.2 IS 患者抑郁状态单因素分析 抑郁组较非抑郁组血清 FGF2、CTRP4 水平降低,合并冠心病比例及血清 NLRP1 水平升高($P<0.05$)。见表 1。

2.3 多因素 Logistic 回归分析 血清 FGF2、CTRP4 低表达, NLRP1 高表达是 IS 患者发生抑郁的危险因素($P<0.05$)。见表 2。

2.4 诊断价值分析 血清 FGF2、NLRP1、CTRP4 单独及联合诊断 IS 患者发生抑郁的 AUC 分别为 0.744、0.838、0.854、0.960,三者联合的诊断效能高于单独诊断(Z 值分别为 5.930、4.212、3.309,均 $P<0.001$)。见表 3 和图 1。

2.5 决策曲线分析 在大多数合理阈值概率范围内,血清 FGF2、NLRP1、CTRP4 及三者联合诊断 IS 患者发生抑郁均具有良好的净获益,且联合诊断的总体净效益高于单一指标的净效益。见图 2。

3 讨论

成纤维细胞生长因子(fibroblast growth factor, FGFs)是主要通过激活成纤维细胞生长因子受体(fibroblast growth factor receptor, FGFRs)来调节细胞增殖、分化和迁移^[8]。IS 患者由于缺血引起血管损伤, FGF2 表达降低,并靶向促进缺血脑区血管生成^[9]。FGF2 可能是抑郁症的潜在生物标志物^[10]。高频重复经颅磁刺激(repetitive transcranial mag-

表 1 单因素分析 [$(\bar{x}\pm s)$; 例(%)]

项目	非抑郁组 ($n=130$)	抑郁组组 ($n=51$)	t/χ^2	P
年龄/岁	64.15±6.95	64.50±7.22	0.301	0.763
性别			0.404	0.525
男	62(47.69)	27(52.94)		
女	68(52.31)	24(47.06)		
BMI/kg·m ⁻²	23.61±2.55	24.08±2.63	1.106	0.270
合并高血压			0.328	0.567
是	44(33.85)	15(29.41)		
否	86(66.15)	36(70.59)		
合并糖尿病			1.079	0.299
是	31(23.85)	16(31.37)		
否	99(76.15)	35(68.63)		
合并冠心病			22.614	<0.001
是	39(30.00)	35(68.63)		
否	91(70.00)	16(31.37)		
饮酒史			0.205	0.651
是	48(36.92)	17(33.33)		
否	82(63.08)	34(66.67)		
TC/mmol·L ⁻¹	5.41±0.86	5.61±0.90	1.389	0.167
TG/mmol·L ⁻¹	1.64±0.21	1.68±0.22	1.137	0.257
HDL-C/mmol·L ⁻¹	1.89±0.27	1.94±0.31	1.074	0.284
LDL-C/mmol·L ⁻¹	3.22±0.51	3.39±0.57	1.951	0.053
FGF2/pg·mL ⁻¹	24.65±3.37	21.04±3.39	6.473	<0.001
NLRP1/ng·mL ⁻¹	351.90±50.32	422.42±58.34	8.101	<0.001
CTRP4/pg·mL ⁻¹	5.17±0.71	4.27±0.66	7.822	<0.001

注: BMI. 体质量指数; TC. 总胆固醇; TG. 甘油三酯; HDL-C. 高密度脂蛋白胆固醇; LDL-C. 低密度脂蛋白胆固醇; FGF2. 成纤维细胞生长因子 2; NLRP1. NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 1; CTRP4. C1q/肿瘤坏死因子相关蛋白 4。

netic stimulation, rTMS) 治疗通过激活 FGF2/FGFR1 以及下游磷酸化细胞外信号调节激酶(phosphorylated extracellular signal-regulated kinases, p-ERK)信号通路,可以改善抑郁症大鼠模型的抑郁样行为,减轻神经细胞凋亡,并逆转星形胶质细胞的减少^[11]。本研究结果显示, IS 患者即发生抑郁的 IS 患者血清 FGF2 水平均降低,并且是抑郁的危险因素,说明 FGF2 低表达可能通过影响神经元细胞的增殖和神经可塑性,引起神经递质失衡,降低神经保护作用,引起抑郁相关症状。

NLRP1 驱动的神经炎症在蛛网膜下腔出血中起着重要作用^[12]。IS 模型小鼠通过治疗缓解 NLRP1 炎性体复合物和炎症因子表达水平的上调,可使神经功能损害最小化,并阻断神经元损伤^[13]。敲低抑郁模型小鼠海马 NLRP1 可抑制 PI3K/AKT/mTOR 信号的活性,挽救自噬障碍,改善慢性

表 2 多因素 Logistic 回归分析

影响因素及赋值	<i>B</i>	<i>SE</i>	<i>Wald</i> χ ²	<i>OR</i>	95% <i>CI</i>	<i>P</i>
FGF2(实测值)	-1.470	0.267	30.298	0.230	0.136~0.388	<0.001
NLRP1(实测值)	0.796	0.224	12.633	2.217	1.429~3.439	<0.001
CTRP4(实测值)	-1.931	0.261	54.739	0.145	0.087~0.242	<0.001
合并冠心病(是=1;否=0)	0.204	0.209	0.950	1.226	0.814~1.847	0.310

表 3 诊断价值分析

指标	<i>AUC</i>	95% <i>CI</i>	敏感度/%	特异度/%	截断值
FGF2	0.744	0.674~0.806	74.51	65.38	22.83 pg·mL ⁻¹
NLRP1	0.838	0.776~0.888	70.59	80.77	396.76 pg·mL ⁻¹
CTRP4	0.854	0.793~0.902	88.24	70.00	4.85 ng·mL ⁻¹
三者联合	0.960	0.921~0.984	90.20	95.38	—

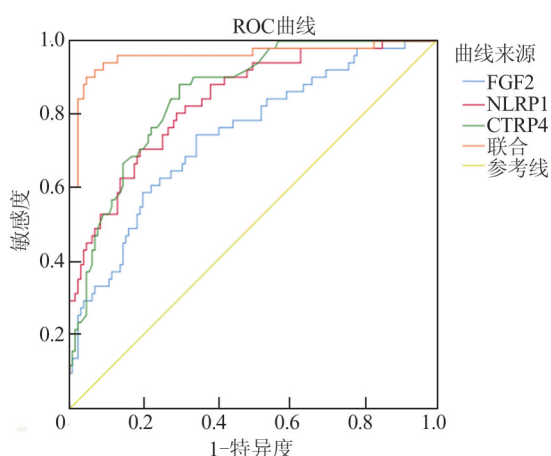


图 1 ROC 曲线

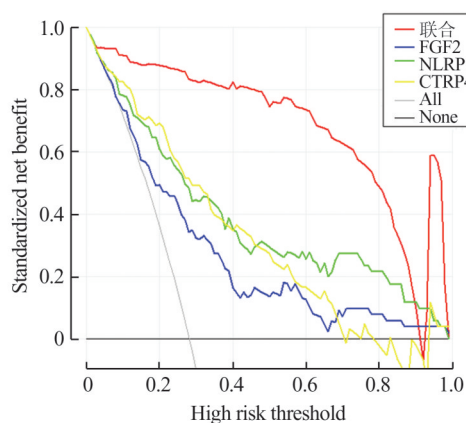


图 2 决策曲线

社会失败应激法(chronic social failure stress method, CSFS)诱导的抑郁样行为^[14]。本研究发现,IS患者血清NLRP1表达水平显著升高,且与抑郁的发生有关,提示IS发生后,脑缺血缺氧可导致细胞应激和损伤,可能激活NLRP1炎症小体,进一步激活PI3K/AKT/mTOR信号,介导自噬障碍,影响神经递质代谢和神经可塑性,从而诱发抑郁。

CTRP4广泛表达于大脑中,其缺失会损害联想

学习和记忆,并与雌鼠学习记忆基因的表达改变有关^[15]。CTRP4通过直接与白细胞介素-6受体(interleukin-6 receptor, IL-6R)竞争结合,干扰白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)与IL-6R之间的相互作用,从而抑制IL-6诱导的信号转导及转录激活蛋白3(signal transduction and transcriptional activator protein 3, STAT3)通路的激活,改善自身免疫性脑脊髓炎。CTRP4的缺失促进了原生CD4⁺T细胞向Th17细胞的分化,可驱动自身免疫性疾病的发生^[16]。目前,关于CTRP4在IS中及精神类疾病中表达的直接研究较少,本研究发现IS患者血清CTRP4水平下降,且与抑郁有关,推测其可能通过抑制外周及中枢炎症反应,减轻脑损伤和神经炎症,从而降低抑郁发生风险。另有研究^[17]发现,血清CTRP4水平与2型糖尿病合并冠心病患者冠状动脉病变程度独立相关,可能成为冠状动脉病变评估指标。本研究也发现IS后抑郁患者合并冠心病的比例增加,提示CTRP4可能促进血管形成,有助于脑缺血后的血管新生和神经修复,这对改善患者神经功能预后、减少抑郁发生具有积极意义。血清FGF2、NLRP1、CTRP4的异常表达是IS患者发生抑郁的影响因素。ROC曲线以及决策曲线分析均显示血清FGF2、NLRP1、CTRP4表达水平用于诊断IS患者发生抑郁具有较高的临床效能和净收益,三者联合诊断的效能最高,提示FGF2、NLRP1、CTRP4可能通过调控神经炎症、神经营养直接或间接参与抑郁的病理过程,其血清水平变化可能成为诊断标志物,可能作为临床辅助评估指标。

综上所述,IS患者血清FGF2、CTRP4水平降低,NLRP1水平升高,且都是患者发生抑郁的影响因素,三者联合诊断抑郁具有较高的临床价值和净收益。

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



参考文献

- [1] QIN C, YANG S, CHU Y H, et al. Signaling pathways involved in ischemic stroke: Molecular mechanisms and therapeutic interventions[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2022, 7(1): 215.
- [2] ZHANG Q X, ZHANG L J, ZHAO N, et al. Irisin in ischemic stroke, Alzheimer's disease and depression: A Narrative Review[J]. *Brain Res*, 2024, 1845: 149192.
- [3] 夏花, 谭孝琴, 叶小芳, 等. 血清成纤维细胞生长因子 2、脑源性神经营养因子水平变化与产后抑郁症的关系[J]. *中国性科学*, 2024, 33(5): 93-98.
- XIA H, TAN X Q, YE X F, et al. Relationship between the changes in serum fibroblast growth factor 2, brain-derived neurotrophic factor levels and postpartum depression[J]. *Chin J Hum Sex*, 2024, 33(5): 93-98.
- [4] LI S, GENG K, YANG L, et al. Correlation analysis between serum NLRP1 inflammasome and depression in acute stage of stroke[J]. *Neuroimmunomodulation*, 2025, 32(1): 150-160.
- [5] CHEN Q, SUN T, HE Q, et al. Study of decreased serum levels of C1q/TNF-related protein 4 (CTRP4) in major depressive disorder[J]. *J Psychiatr Res*, 2024, 172: 274-280.
- [6] 中华医学会神经病学分会, 中华医学会神经病学分会脑血管病学组, 彭斌, 等. 中国急性缺血性卒中诊治指南 2023[J]. *中华神经科杂志*, 2024, 57(06): 523-559.
- Neurology Branch of Chinese Medical Association, Cerebrovascular Disease Group of Neurology Branch of Chinese Medical Association, PENG B, et al. Chinese guidelines for the diagnosis and treatment of acute ischemic stroke 2023[J]. *Chinese Journal of Neurology*, 2024, 57(06): 523-559.
- [7] 杨雪, 桑坤琳, 王玲玲. 缺血性脑卒中后抑郁相关危险因素[J]. *北华大学学报(自然科学版)*, 2024, 25(5): 638-642.
- YANG X, SANG K L, WANG L L. On risk factors for depression after ischemic stroke[J]. *J Beihua Univ Nat Sci*, 2024, 25(5): 638-642.
- [8] NICKLE A, KO S, MERRILL A E. Fibroblast growth factor 2[J]. *Differentiation*, 2024, 139: 100733.
- [9] WANG C, ZHANG F, ZHENG Q, et al. Elucidating the neuroprotective mechanisms of G-3702 in ischemic stroke *via* integrated metabolomics and computational approaches[J]. *CNS Neurosci Ther*, 2025, 31(4): e70352.
- [10] WANG Y L, DU Y, CHEN L, et al. Fibroblast growth factor 2 levels in patients with major depressive disorder: A meta-analysis[J]. *J Mol Neurosci*, 2023, 73(2/3): 95-103.
- [11] YAN J N, ZHANG F P, NIU L, et al. High-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation mitigates depression-like behaviors in CUMS-induced rats *via* FGF2/FGFR1/p-ERK signaling pathway[J]. *Brain Res Bull*, 2022, 183: 94-103.
- [12] MI L, MIN X B, CHAI Y, et al. NLRP1 inflammasomes: A potential target for the treatment of several types of brain injury[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 863774.
- [13] BI F F, BAI Y, ZHANG Y Y, et al. Ligustroflavone exerts neuroprotective activity through suppression of NLRP1 inflammasome in ischaemic stroke mice[J]. *Exp Ther Med*, 2022, 25(1): 8.
- [14] ZHU Y J, HUANG J, CHEN R, et al. Autophagy dysfunction contributes to NLRP1 inflammasome-linked depressive-like behaviors in mice [J]. *J Neuroinflammation*, 2024, 21(1): 6.
- [15] SARVER D C, XU C, CHENG Y, et al. CTRP4 ablation impairs associative learning and memory[J]. *FASEB J*, 2021, 35(11): e21910.
- [16] CAO L L, DENG J H, CHEN W, et al. CTRP4/interleukin-6 receptor signaling ameliorates autoimmune encephalomyelitis by suppressing Th17 cell differentiation[J]. *J Clin Invest*, 2023, 134(4): e168384.
- [17] 杨雯雯, 白超, 杨晶晶, 等. 血清 CTRP4、CTRP5、CTRP6 与 2 型糖尿病合并冠心病患者冠状动脉病变的关系研究[J]. *现代生物医学进展*, 2024, 24(2): 258-263.
- YANG W W, BAI C, YANG J J, et al. Relationship between serum CTRP4, CTRP5, CTRP6 and coronary artery disease in type 2 diabetes patients with coronary heart disease[J]. *Prog Mod Biomed*, 2024, 24(2): 258-263.

(2025-07-29 收稿)

编辑 沈建国