



电子、语音版

· 论 著 ·

基于决策曲线分析血清反式激活应答 DNA 结合蛋白-43、视锥蛋白样蛋白 1、沉默信息调节因子 3 水平与脑卒中后抑郁的关系

邵禹超, 杨文杰, 于素娟, 刘晓丹, 穆斌
河北中石油中心医院神经内科, 河北 廊坊 065000

摘要:目的 基于决策曲线分析(DCA)评估血清反式激活应答DNA结合蛋白-43(TDP-43)、视锥蛋白样蛋白1(VILIP-1)、沉默信息调节因子3(SIRT3)水平与脑卒中后抑郁(PSD)的关系。方法 纳入2021年12月至2024年12月的脑卒中患者作为研究对象,共279例。根据患者出院后6个月是否发生PSD分为PSD组和非PSD组,根据PSD患者病情程度分为轻度组、中度组和重度组。采用酶联免疫吸附法检测血清TDP-43、VILIP-1、SIRT3水平。采用多因素Logistic回归分析确定影响PSD的因素;采用受试者操作特征(ROC)曲线及曲线下面积(AUC)分析血清TDP-43、VILIP-1、SIRT3水平对PSD的预测价值;采用DCA评估模型的临床应用价值。结果 PSD组脑卒中患者血清TDP-43、VILIP-1水平高于非PSD组($P<0.05$),血清SIRT3水平低于非PSD组($P<0.05$);轻度组、中度组和重度组患者血清TDP-43、VILIP-1水平逐渐升高($P<0.05$),血清SIRT3水平逐渐下降($P<0.05$)。多因素Logistic分析表明,病灶最大径、TDP-43、VILIP-1是脑卒中患者发生PSD的危险因素($P<0.05$),SIRT3是保护因素($P<0.05$)。ROC曲线显示TDP-43、VILIP-1、SIRT3水平联合预测PSD患病的AUC值为0.942,显著大于各指标单独预测($P<0.05$)。DCA显示,血清TDP-43、VILIP-1、SIRT3水平联合预测PSD在高风险阈值为0.08~0.95时,净获益率较高。结论 PSD患者血清TDP-43、VILIP-1水平升高,SIRT3水平降低,与病情相关,三者联合对PSD预测能力较高。

关键词:脑卒中后抑郁;决策曲线分析;反式激活应答DNA结合蛋白-43;视锥蛋白样蛋白1;沉默信息调节因子3

中图分类号:R743.3

DOI:10.16636/j.cnki.jinn.1673-2642.2026.03.006

Association of the serum levels of transactive response DNA-binding protein of 43 kDa, visinin-like protein 1, and silent information regulator 3 with post-stroke depression: A study based on decision curve analysis

SHAO Yuchao, YANG Wenjie, YU Sujuan, LIU Xiaodan, MU Bin

Department of Neurology, Hebei PetroChina Central Hospital, Langfang, Hebei 065000, China

Corresponding author: MU Bin, Email: binbin038@163.com

Abstract: **Objective** To investigate the association of the serum levels of transactive response DNA-binding protein of 43 kDa (TDP-43), visinin-like protein 1 (VILIP-1), and silent information regulator 3 (SIRT3) with post-stroke depression (PSD) based on decision curve analysis (DCA). **Methods** A total of 279 stroke patients from December 2021 to December 2024 were enrolled as subjects. According to the presence or absence of PSD at 6 months after discharge, the patients were divided into PSD group and non-PSD group, and according to the condition of PSD patients, they were divided into mild group, moderate group, and severe group. ELISA was used to measure the serum levels of TDP-43, VILIP-1, and SIRT3; the multivariate logistic regression analysis was used to determine the influencing factors for PSD; the receiver operating characteristic (ROC) curve and area under the curve were plotted to analyze the value of serum TDP-43, VILIP-1, and SIRT3 in predicting PSD; DCA was used to assess the clinical application value of the model. **Results** Compared with the non-PSD group, the PSD group had significantly higher serum levels of TDP-43 and VILIP-1 ($P<0.05$) and a significantly lower serum level of SIRT3 ($P<0.05$). The mild group had the lowest serum levels of TDP-43 and VILIP-1,

基金项目:廊坊市科技支撑计划项目(2025013078)。

收稿日期:2025-12-22;修回日期:2026-06-05

作者简介:邵禹超(1988—),男,本科,主治医师,研究方向为脑血管病和焦虑、抑郁。Email:skwwys@163.com。

通信作者:穆斌(1982—),女,硕士,主任医师,研究方向为痴呆、心身疾病和脑血管病。Email:binbin038@163.com。

followed by the moderate group and the severe group ($P<0.05$); the mild group had the highest serum level of SIRT3, followed by the moderate group and the severe group ($P<0.05$). The multivariate logistic analysis showed that maximum lesion diameter, TDP-43, and VILIP-1 were risk factors for PSD in stroke patients ($P<0.05$), while SIRT3 was a protective factor ($P<0.05$). The ROC curve analysis showed that combined measurement of TDP-43, VILIP-1, and SIRT3 had an area under the AUC of 0.942 in predicting PSD, which was significantly higher than the AUC of each indicator alone ($P<0.05$). DCA showed that combined measurement of serum TDP-43, VILIP-1, and SIRT3 had a relatively high net benefit rate for predicting PSD within the high-risk threshold of 0.08-0.95. **Conclusions** There are increases in the serum levels of TDP-43 and VILIP-1 and a reduction in the serum level of SIRT3 in PSD patients, which are associated with the severity of the disease. Combined measurement of these three indicators has relatively high performance in predicting PSD.

Keywords: post-stroke depression; decision curve analysis; transactive response DNA-binding protein of 43 kDa; visinin-like protein 1; silent information regulator 3

脑卒中是全球范围内的常见疾病,脑卒中后抑郁(post-stroke depression, PSD)是脑卒中后常见神经精神并发症,严重影响患者的生活质量、康复进程和预后^[1]。因此,早期识别和干预PSD对于改善脑卒中患者的预后具有重要意义。有研究发现,血液中潜在的生物标志物与PSD预后有关,反式激活应答DNA结合蛋白-43(transactive response DNA-binding protein of 43 kDa, TDP-43)是一种核蛋白,主要参与RNA的代谢和转录调控,参与神经炎症、氧化应激和神经元损伤过程^[2]。童颜等^[3]研究发现,精神分裂症患者血清TDP-43水平升高。视锥蛋白样蛋白1(visinin-like protein 1, VILIP-1)是一种钙结合蛋白,主要在神经系统中表达,参与神经元的信号传导和细胞内钙稳态的调节^[4]。Halbgebauer等^[5]研究发现,神经退行性疾病(如阿尔茨海默病)患者血清及脑脊液中VILIP-1水平升高。沉默信息调节因子3(silence information regulator 3, SIRT3)是一种NAD⁺依赖的去乙酰化酶,主要定位于线粒体,参与调节细胞的能量代谢、氧化应激和细胞凋亡^[6]。She等^[7]研究发现,帕金森病抑郁患者血清SIRT3水平降低与神经功能退化有关。三者均参与中枢神经系统氧化应激、神经炎症及神经元损伤修复等PSD核心病理进程,可从神经元损伤、钙稳态失衡、线粒体能量代谢多个维度协同反映脑卒中后神经功能损伤及抑郁发生的病理状态。决策曲线分析(decision curve analysis, DCA)是一种评估预测模型临床效用的工具,能够综合考虑模型的灵敏度、特异度和临床后果,为临床医生提供更准确的诊断和治疗建议^[8]。目前,TDP-43、VILIP-1和SIRT3水平与PSD关系的临床研究较少。基于此,本研究旨在探讨血清TDP-43、VILIP-1和SIRT3水平与PSD关系,并通过DCA评估三者在PSD中的临床效用,以期为早期识别和干预PSD提供新的生物标志物,并为临床医生提供更准确的评估工具,改善脑卒中患者的预后。

1 资料与方法

1.1 研究对象

本研究选取2021年12月至2024年12月共初步筛查脑卒中患者337例,根据纳排标准排除37例,随访过程中共有

21例患者脱落(主动退出或失联),脱落率为7.00%(21/300)。

剔除失访患者,最终共纳入279例脑卒中患者为研究对象,其中男性151例,女性128例;年龄(61.47±6.92)岁。

纳入标准:①脑卒中的诊断经头颅计算机断层成像或磁共振成像检查确诊,符合诊断标准^[9];②首次发病,生命体征平稳;③临床资料完整。

排除标准:①既往有精神疾病、抑郁症病史;②肝肾功能不全;③近2周内服用精神疾病药物;④合并恶性肿瘤及血液、免疫系统疾病。

本研究经河北中石油中心医院医学伦理委员会审批同意(批准号:KYLL-2021-73)。所有受试者或家属知情并自愿参与本研究。

1.2 研究方法

1.2.1 血清TDP-43、VILIP-1、SIRT3水平检测方法

脑卒中患者入院次日(发病至采血时间间隔24~48 h内)清晨空腹采集外周静脉血5 mL,4℃保存,3 000 r/min离心10 min,收集上清液置于-80℃下,保存待测。采用酶联免疫吸附法检测血清TDP-43、VILIP-1、SIRT3水平,严格按照试剂盒说明书操作,通过标准曲线计算各标志物的浓度值。试剂盒购买自上海酶联生物科技有限公司,货号分别为ml038510、ml106260和ml105780。

1.2.2 随访及PSD病情评估方法

自患者出院后进行为期6个月随访,随访方式以门诊随访为主,电话及线上量表随访为辅。PSD的评估及诊断由2名经统一规范培训的神经内科医师完成,采用MINI结构化访谈进行定式评估。实施单盲评估,即评估者不清楚患者的基线资料。评估一致性组内相关系数为0.89,评估一致性良好。

参照《卒中后抑郁临床实践的中国专家共识》中PSD发生的定义^[10],将脑卒中患者分为PSD组和非PSD组。PSD定义为:(1)至少出现以下3种症状,需满足①或②中一项且持续1周以上:①情绪低落;②对日常活动丧失兴趣;③精力减退伴持续疲惫;④精神运动迟滞或激越;

⑤自我评价过低或妄想;⑥决断力下降或思维困难;⑦反复出现轻生念头或行为;⑧睡眠障碍;⑨食欲减退或体重减轻;(2)症状导致显著痛苦或社交、职业等功能损害;(3)有卒中病史,多数发生在卒中后1年内;(4)排除由药物、酗酒或其他躯体疾病引起的精神障碍;(5)排除由重大生活事件引起的精神障碍。

本研究诊断与分级衔接方式:依据上述PSD诊断条款结合MINI结构化访谈完成PSD定性确诊,确诊PSD患者,采用汉密尔顿抑郁量表-17(Hamilton Depression Scale-17, HAMD-17)评分进行病情严重程度分级。根据抑郁症病情的严重程度,将PSD患者分为3组,即轻度组:HAMD-17评分为8~16分;中度组:HAMD-17评分为17~23分;重度组:HAMD-17评分为≥24分。

1.3 统计学方法

采用SPSS 25.0进行数据的统计分析。符合正态分布

的计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,两组间比较采用独立样本 t 检验;多组间比较采用单因素方差分析,组间两两比较采用SNK- q 检验。计数资料以例数和百分率[$n(\%)$]表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用多因素Logistic回归分析确定PSD的影响因素。采用多因素Logistic回归计算预测概率,并构建TDP-43、VILIP-1、SIRT3联合预测模型。采用受试者操作特征(receiver operator characteristic, ROC)曲线分析预测模型对PSD的预测价值,通过最大约登指数确定截断值。采用R4.5.1软件绘制DCA预测模型的预测性能。 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 PSD和非PSD患者一般资料比较

与非PSD组患者相比,PSD组病灶最大径大于非PSD组($P<0.05$),合并失语/认知障碍、急性期脑保护/激素类用药的患者比例高于非PSD组($P<0.05$),见表1。

表1 PSD和非PSD患者一般资料比较

指标	非PSD组($n=165$)	PSD组($n=114$)	t/χ^2 值	P 值
性别[$n(\%)$]				
男性	93(56.36)	58(50.88)	0.817	0.366
女性	72(43.64)	56(49.12)		
年龄/岁;($\bar{x}\pm s$)	61.26±7.25	61.78±6.56	0.612	0.541
体重指数/(kg/m^2);($\bar{x}\pm s$)	24.86±2.29	25.16±2.38	1.059	0.291
婚姻状况[$n(\%)$]				
已婚	133(80.61)	86(75.44)	1.066	0.302
其他	32(19.39)	28(24.56)		
文化程度[$n(\%)$]				
初中及以下	136(82.42)	92(80.70)	0.134	0.714
高中及以上	29(17.58)	22(19.30)		
独居[$n(\%)$]	19(11.52)	18(15.79)	1.071	0.301
失眠[$n(\%)$]	59(35.76)	46(40.35)	0.606	0.436
吸烟史[$n(\%)$]	36(21.82)	26(22.81)	0.038	0.845
饮酒史[$n(\%)$]	29(17.58)	24(21.05)	0.530	0.467
卒中家族史[$n(\%)$]	24(14.55)	19(16.67)	0.233	0.630
工作情况[$n(\%)$]				
在职	28(16.97)	15(13.16)	0.751	0.386
其他	137(83.03)	99(86.84)		
高血压[$n(\%)$]	113(68.48)	83(72.81)	0.603	0.438
糖尿病[$n(\%)$]	99(60.00)	72(63.16)	0.283	0.594
高血脂[$n(\%)$]	29(17.58)	22(19.30)	0.134	0.714
冠心病[$n(\%)$]	19(11.52)	18(15.79)	1.071	0.301
卒中类型[$n(\%)$]				
出血性	57(34.55)	38(33.33)	0.044	0.834
缺血性	108(65.45)	76(66.67)		
病灶部位[$n(\%)$]				
皮质/额叶	62(37.58)	49(42.98)	0.823	0.364
皮质下/脑干	103(62.42)	65(57.02)		
病灶最大径/cm;($\bar{x}\pm s$)	2.29±0.64	2.59±0.76	3.562	<0.001
合并失语/认知障碍[$n(\%)$]	25(15.15)	31(27.19)	6.093	0.014
急性期脑保护/激素类用药[$n(\%)$]	62(37.58)	58(50.88)	4.866	0.027
入院时NIHSS评分/分;($\bar{x}\pm s$)	11.25±3.11	11.84±3.29	1.521	0.129
空腹血糖/(mmol/L);($\bar{x}\pm s$)	6.22±0.86	6.28±0.81	0.587	0.558
总胆固醇/(mmol/L);($\bar{x}\pm s$)	4.53±0.38	4.51±0.43	0.409	0.683
甘油三酯/(mmol/L);($\bar{x}\pm s$)	1.47±0.16	1.50±0.14	1.619	0.107
高密度脂蛋白胆固醇/(mmol/L);($\bar{x}\pm s$)	1.54±0.18	1.52±0.13	1.017	0.310
低密度脂蛋白胆固醇/(mmol/L);($\bar{x}\pm s$)	2.48±0.29	2.53±0.24	1.516	0.131

注:PSD=脑卒中后抑郁;NIHSS=美国国立卫生研究院卒中量表。

2.2 PSD组和非PSD组患者血清TDP-43、VILIP-1、SIRT3水平比较

PSD组脑卒中患者血清TDP-43、VILIP-1水平高于非PSD组($P<0.05$),血清SIRT3水平低于非PSD组($P<0.05$),见表2。

2.3 不同抑郁程度PSD患者一般资料比较

轻度组、中度组和重度组患者血清病灶最大径、TDP-43、VILIP-1水平逐渐升高($P<0.05$),血清SIRT3水平逐渐下降($P<0.05$),见表3。

表2 PSD组和非PSD组患者血清TDP-43、VILIP-1、SIRT3水平比较
[(ng/L);($\bar{x}\pm s$)]

组别	例数	TDP-43	VILIP-1	SIRT3
非PSD组	165	62.58±10.39	346.52±73.24	38.96±8.32
PSD组	114	76.21±12.85	421.69±86.06	31.09±5.59
t值		9.768	7.840	8.816
P值		<0.001	<0.001	<0.001

注:PSD=脑卒中后抑郁;TDP-43=反式激活应答DNA结合蛋白-43;VILIP-1=视锥蛋白样蛋白1;SIRT3=沉默信息调节因子3。

表3 不同抑郁程度PSD患者一般资料比较

指标	轻度组(n=37)	中度组(n=43)	重度组(n=34)	F/ χ^2 值	P值
性别[n(%)]					
男性	21(56.76)	21(48.84)	16(47.06)	0.782	0.676
女性	16(43.24)	22(51.16)	18(52.94)		
年龄/岁; $(\bar{x}\pm s)$	61.55±7.13	61.80±5.59	62.01±6.34	0.047	0.954
体重指数(kg/m ²); $(\bar{x}\pm s)$	25.09±2.56	25.25±2.24	25.12±2.39	0.051	0.950
婚姻状况[n(%)]					
已婚	29(78.38)	33(76.74)	24(70.59)	0.644	0.725
其他	8(21.62)	10(23.26)	10(29.41)		
文化程度[n(%)]					
初中及以下	28(75.68)	35(81.40)	29(85.29)	1.074	0.585
高中及以上	9(24.32)	8(18.60)	5(14.71)		
独居[n(%)]	4(10.81)	7(16.28)	7(20.59)	1.286	0.526
失眠[n(%)]	14(37.84)	17(39.53)	15(44.12)	0.309	0.857
吸烟史[n(%)]	8(21.62)	9(20.93)	9(26.47)	0.375	0.829
饮酒史[n(%)]	7(18.92)	9(20.93)	8(23.53)	0.227	0.893
卒中家族史[n(%)]	5(13.51)	7(16.28)	7(20.59)	0.646	0.727
工作情况[n(%)]					
在职	6(16.22)	6(13.95)	3(8.82)	0.886	0.642
其他	31(83.78)	37(86.05)	31(91.18)		
高血压[n(%)]	25(67.57)	33(76.74)	25(73.53)	0.859	0.651
糖尿病[n(%)]	21(56.76)	27(62.79)	24(70.59)	1.461	0.482
高血脂[n(%)]	6(16.22)	8(18.60)	8(23.53)	0.630	0.730
冠心病[n(%)]	4(10.81)	7(16.28)	7(20.59)	1.286	0.526
卒中类型[n(%)]					
出血性	13(35.14)	15(34.88)	10(29.41)	0.336	0.845
缺血性	24(64.86)	28(65.12)	24(70.59)		
病灶部位[n(%)]					
皮质/额叶	14(37.84)	17(39.53)	18(52.94)	1.984	0.371
皮质下/脑干	23(62.16)	26(60.47)	16(47.06)		
病灶最大径/cm; $(\bar{x}\pm s)$	2.41±0.51	2.59±0.63	2.79±0.61 ^a	3.706	0.028
合并失语/认知障碍[n(%)]	7(18.92)	12(27.91)	12(35.29)	2.418	0.299
急性期脑保护/激素类用药[n(%)]	16(43.24)	23(53.49)	19(55.88)	1.321	0.517
入院时NIHSS评分/分; $(\bar{x}\pm s)$	11.03±2.52	11.79±3.65	12.78±3.17	2.698	0.072
空腹血糖/(mmol/L); $(\bar{x}\pm s)$	6.13±0.83	6.30±0.88	6.41±0.86	0.967	0.384
总胆固醇/(mmol/L); $(\bar{x}\pm s)$	4.48±0.41	4.53±0.45	4.52±0.40	0.151	0.860
甘油三酯/(mmol/L); $(\bar{x}\pm s)$	1.51±0.13	1.48±0.15	1.51±0.15	0.676	0.511
高密度脂蛋白胆固醇/(mmol/L); $(\bar{x}\pm s)$	1.55±0.15	1.51±0.14	1.50±0.16	1.147	0.321
低密度脂蛋白胆固醇/(mmol/L); $(\bar{x}\pm s)$	2.48±0.25	2.52±0.22	2.60±0.29	1.963	0.145
TDP-43/(ng/L); $(\bar{x}\pm s)$	68.06±10.22	76.79±15.36 ^a	84.35±15.58 ^{ab}	12.096	<0.001
VILIP-1/(ng/L); $(\bar{x}\pm s)$	378.20±77.23	415.39±80.39 ^a	476.99±91.59 ^{ab}	12.778	<0.001
SIRT3/(ng/L); $(\bar{x}\pm s)$	35.45±6.92	31.29±6.05 ^a	26.09±5.33 ^{ab}	20.556	<0.001

注:PSD=脑卒中后抑郁;NIHSS=美国国立卫生研究院卒中量表;TDP-43=反式激活应答DNA结合蛋白-43;VILIP-1=视锥蛋白样蛋白1;SIRT3=沉默信息调节因子3;a为与轻度组比较, $P<0.05$;b为与中度组比较, $P<0.05$ 。

2.4 多因素 Logistic 回归分析评估 PSD 患病影响因素

采用多因素 Logistic 回归分析确定 PSD 患病的影响因素。因变量:PSD 发生=1,未发生=0;自变量:表 1~3 中

$P<0.05$ 的指标。结果发现,病灶最大径、TDP-43、VILIP-1 是脑卒中患者发生 PSD 危险因素,SIRT3 是保护因素($P<0.05$)。见表 4。

表 4 多因素 Logistic 分析 PSD 患病影响因素

因素	赋值方式	B 值	SE 值	Wald χ^2 值	OR 值	95%CI	P 值
病灶最大径	具体值	0.634	0.293	4.681	1.885	1.061~3.347	0.030
合并失语 / 认知障碍	有=1,无=0	0.672	0.468	2.061	1.958	0.782~4.900	0.151
急性期脑保护 / 激素类用药	有=1,无=0	0.648	0.415	2.439	1.912	0.848~4.313	0.118
TDP-43	具体值	0.118	0.020	34.682	1.125	1.082~1.170	<0.001
VILIP-1	具体值	0.012	0.003	15.810	1.012	1.006~1.018	<0.001
SIRT3	具体值	-0.172	0.032	28.882	0.842	0.791~0.897	<0.001
常量	—	-5.926	1.372	18.652	0.000	—	<0.001

注:PSD=脑卒中后抑郁;TDP-43=反式激活应答 DNA 结合蛋白-43;VILIP-1=视锥蛋白样蛋白 1;SIRT3=沉默信息调节因子 3。

2.5 血清 TDP-43、VILIP-1、SIRT3 水平对 PSD 患病的预测价值分析

绘制 ROC 曲线(因变量:PSD 发生=1,未发生=0;检验变量:TDP-43、VILIP-1、SIRT3 水平)显示,血清 TDP-43、VILIP-1、SIRT3 水平联合预测公式为 $\text{logit}(P) = -4.218 + 0.121 \times \text{TDP-43} + 0.013 \times \text{VILIP-1} - 0.175 \times \text{SIRT3}$,联合预测 PSD 发生曲线下面积(area under the curve,AUC)值为 0.942,显著大于单独预测($P<0.05$),见表 5 和图 1。

采用 Bootstrap 重复抽样 1 000 次完成模型内部验证,校正后联合模型 AUC 为 0.927(95%CI:0.897~0.957),提示模型预测能力稳定可靠。

2.6 DCA

DCA 显示,在风险阈值 0.08~0.95 区间内,TDP-43+VILIP-1+SIRT3 联合模型预测 PSD 的净获益率显著高于

各单项标志物及全干预 / 不干预方案,此区间内依托联合模型筛选高危患者进行早期干预可获得稳定正向净获益;当风险阈值>0.95 时,各类模型净获益率趋近于 0,继续干预的医疗代价超过防病获益,无临床干预意义;3 种单一标志物指导干预的整体净获益率均劣于联合预测模型,见图 2。

表 5 血清 TDP-43、VILIP-1、SIRT3 水平对 PSD 患病预测价值分析

变量	AUC	截断值/(ng/L)	灵敏度/%	特异度/%	95%CI
TDP-43	0.831	70.419	74.60	80.60	0.780~0.882
VILIP-1	0.792	395.650	70.20	77.00	0.737~0.847
SIRT3	0.814	34.335	76.30	73.30	0.765~0.862
联合预测	0.942	—	87.70	86.70	0.917~0.968

注:TDP-43=反式激活应答DNA结合蛋白-43;VILIP-1=视锥蛋白样蛋白 1;SIRT3=沉默信息调节因子 3;PSD=脑卒中后抑郁;AUC=曲线下面积。

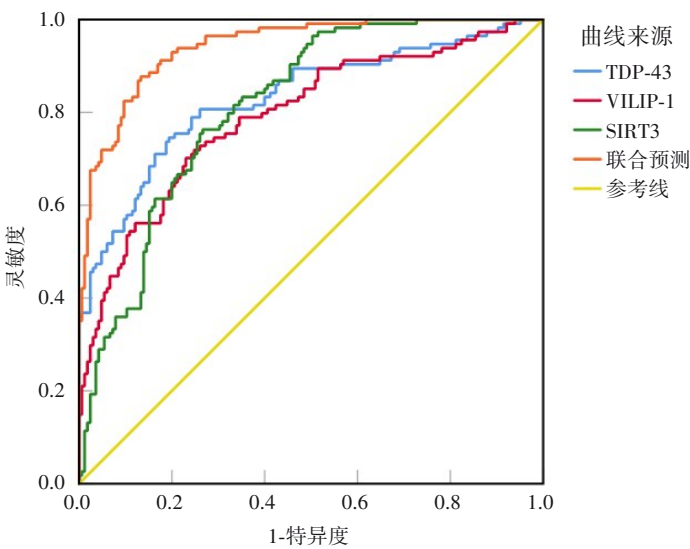


图 1 血清 TDP-43、VILIP-1、SIRT3 水平对 PSD 患病预测价值的 ROC 曲线

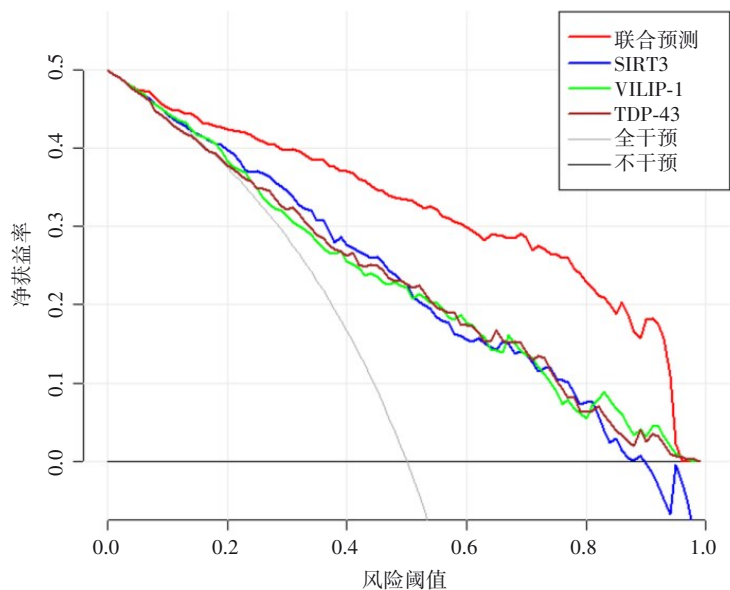


图2 血清TDP-43、VILIP-1、SIRT3水平对PSD患病预测价值评估的DCA曲线

3 讨论

PSD显著影响脑卒中患者的生活质量,延缓神经功能恢复,增加卒中复发和病死风险,这与脑卒中导致的脑组织损伤引发神经递质失衡、神经炎症反应以及神经内分泌失调有关。病变部位若涉及与情绪相关的脑区,如前额叶、扣带回等易诱发抑郁;同时在患者心理上,面对身体功能障碍、生活自理能力下降,易产生焦虑、无助等负面情绪,这些内部因素再叠加社会支持不足、家庭经济压力等外部环境因素,也会加重患者的心理负担,促发抑郁^[11]。因此,找到PSD相关指标,对于早期识别、干预和治疗PSD具有重要意义,有助于改善患者的整体预后,减轻家庭和社会负担。

TDP-43是参与RNA代谢、细胞凋亡、神经突触可塑性及应激反应的调控因子。Chiu等^[12]研究发现,额颞叶痴呆患者血清TDP-43水平显著高于正常对照组,并且与阿尔茨海默病患者和帕金森病患者病理过程密切相关。本研究显示,PSD患者血清TDP-43水平升高,与病情程度有关,提示TDP-43参与PSD的发病过程,推测可能的机制是TDP-43聚集异常激活了小胶质细胞,引发神经炎症反应,释放促炎细胞因子,并影响神经元的正常功能,加剧抑郁症状发生^[13]。TDP-43高表达导致线粒体功能障碍,增加活性氧的产生,而抗氧化防御机制无法有效清除过多的活性氧,导致氧化应激水平升高,损伤神经细胞,诱发抑郁样行为^[14]。TDP-43通过影响神经递质的合成、释放和再摄取,导致5-羟色胺、去甲肾上腺素等与情绪调节相关的神经递质水平失衡,从而引发抑郁症状^[14-15]。

VILIP-1是钙结合蛋白家族小分子钙结合蛋白,通过与钙离子结合,调节细胞内钙信号传导,参与多种细胞生

理过程。胡金雅等^[16]研究发现,老年认知障碍患者血清VILIP-1水平高于健康人群。在本研究中血清VILIP-1高表达与PSD发生及病情程度相关,提示VILIP-1参与PSD发生过程,推测可能的机制是VILIP-1作为神经元损伤的标志物,其高表达可能反映了脑卒中后神经元损伤和凋亡,导致去甲肾上腺素等神经递质失衡,引发抑郁症状^[17]。VILIP-1异常高表达与细胞内钙离子稳态失调有关,这种失调激活多种细胞内信号通路,导致神经元功能障碍和损伤,进而影响情绪调节,促进抑郁的发生^[18]。VILIP-1释放与神经炎症反应有关,异常激活的炎症细胞释放促炎细胞因子,影响神经元正常功能,并通过影响神经递质系统和神经可塑性,诱发抑郁症状^[19]。

SIRT3是位于线粒体内膜和基质中的NAD⁺依赖性去乙酰化酶,通过去乙酰化修饰调节线粒体代谢、抗氧化应激和细胞凋亡过程。Li等^[20]研究发现,SIRT3通过介导线粒体自噬,促进海马神经元存活,改善阿尔茨海默病小鼠认知功能。本研究中PSD患者血清SIRT3表达降低,提示血清SIRT3低水平的患者PSD的发生风险较高,且与PSD病情相关,推测可能的机制是SIRT3低水平影响能量代谢,与线粒体功能受损有关,这种功能障碍会提高氧化应激水平,损伤神经元,并导致神经元功能障碍^[21]。SIRT3低表达削弱其炎症信号通路的抑制作用,导致神经炎症反应加剧,高炎症水平干扰神经元的正常功能及神经递质系统,进而促进抑郁的发生^[22]。

本研究结果显示,轻度组、中度组和重度组患者病灶最大径呈逐渐升高趋势,提示病灶体积增大可扩大脑组织神经元损伤与神经炎症范围,进一步破坏情绪调控相关皮质环路,叠加整体神经功能缺损加重,可协同加剧卒

中后负性情绪累积,是抑郁症状逐级加重的重要器质性病理基础。

本研究的多因素 Logistic 回归分析表明,病灶最大径、TDP-43、VILIP-1 是脑卒中患者发生 PSD 的危险因素,SIRT3 是保护因素,提示三者有望作为早期预警 PSD 的新型生物标志物。

ROC 曲线分析显示,TDP-43、VILIP-1、SIRT3 水平联合预测 PSD 患病的 AUC 为 0.942,显著大于单独预测,提示三者构成的联合模型在预测 PSD 发生方面具有较高的区分效能,可作为临床早期识别高危患者的高效工具。

既往多数 PSD 预测模型多依托年龄、卒中分型、美国国立卫生研究院卒中量表等常规临床指标构建,或仅选用单一炎症、神经损伤标志物,普遍存在过度依赖单一维度变量、预测精度有限及生物特异性不足的问题^[23]。相较于现有预测体系,本研究立足 TDP-43、VILIP-1、SIRT3 这 3 种靶向神经损伤、氧化应激及神经炎症的特异性血清标志物联合建模,兼顾器质性病理机制与便捷采血检测的临床适用性,模型 AUC 更高,且经 Bootstrap 内部验证稳定性良好。DCA 证实其较单一指标在更广阈值区间内具备临床净获益,弥补了传统量表及普通临床变量预测能力偏弱的短板。

本研究也存在局限性,如样本量相对较小,可能影响结果的统计效能和外推性;此外,本研究仅检测了血清标志物水平,未能深入探讨其在脑组织中的变化及潜在的分子机制;本研究随访周期仅为出院后 6 个月,易遗漏晚期新发抑郁病例,也难以评估标志物在 PSD 患者长期发展中的动态变化。在后续的研究中将扩大样本量,开展基础实验研究并延长随访时间,进一步验证本研究结论。

综上所述,PSD 患者血清 TDP-43、VILIP-1 水平升高,SIRT3 水平降低,且这些指标与病情相关,三者联合对 PSD 的预测能力较高。

参 考 文 献

- [1] ZHAN Q Y, KONG F Y. Mechanisms associated with post-stroke depression and pharmacologic therapy[J]. *Front Neurol*, 2023, 14: 1274709.
- [2] DUCHARME S, PIJNENBURG Y, ROHRER J D, et al. Identifying and diagnosing TDP-43 neurodegenerative diseases in psychiatry[J]. *Am J Geriatr Psychiatry*, 2024, 32(1): 98-113.
- [3] 童颜,龙赞. 精神分裂症患者血清反式激活反应-DNA 结合蛋白表达水平与临床症状的相关性研究[J]. *临床精神医学杂志*, 2024, 34(6): 478-481.
- [4] OLDE HEUVEL F, LI Z H, RIEDEL D, et al. Dynamics of synaptic damage in severe traumatic brain injury revealed by cerebrospinal fluid SNAP - 25 and VILIP - 1[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2024, 95(12): 1158-1167.
- [5] HALBGEBAUER S, STEINACKER P, RIEDEL D, et al. Visinin-like protein 1 levels in blood and CSF as emerging markers for

- Alzheimer's and other neurodegenerative diseases[J]. *Alzheimers Res Ther*, 2022, 14(1): 175.
- [6] CHANG Y M, WANG C L, ZHU J H, et al. SIRT3 ameliorates diabetes - associated cognitive dysfunction via regulating mitochondria-associated ER membranes[J]. *J Transl Med*, 2023, 21(1): 494.
- [7] SHE Z H, QI X L, SHI X X, et al. Serum sirtuin 3 levels and multimodal abnormalities in brain structure and function in Parkinson's disease patients with depression[J]. *Neurol Sci*, 2025, 46(8): 3663-3676.
- [8] XIAO A N, WANG R Y, LIU C J, et al. Influencing factors and predictive models of early post-stroke depression in patients with acute ischemic stroke[J]. *BMC Neurol*, 2025, 25(1): 104.
- [9] 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. 中国各类主要脑血管病诊断要点 2019[J]. *中华神经科杂志*, 2019, 52(9): 710-715.
- [10] 王少石,周新雨,朱春燕. 卒中后抑郁临床实践的中国专家共识[J]. *中国卒中杂志*, 2016, 11(8): 685-693.
- [11] JING D Q, HOU X L, GUO X, et al. Astrocytes in post-stroke depression: roles in inflammation, neurotransmission, and neurotrophin signaling[J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2023, 43(7): 3301-3313.
- [12] CHIU P Y, YANG F C, CHIU M J, et al. Relevance of plasma biomarkers to pathologies in Alzheimer's disease, Parkinson's disease and frontotemporal dementia[J]. *Sci Rep*, 2022, 12(1): 17919.
- [13] AYALA I, BAHRAMI A, PAN Y T, et al. Loss and microglia phagocytosis of synaptic proteins in frontotemporal lobar degeneration with TDP - 43 proteinopathy[J]. *Neurochem Int*, 2024, 175: 105719.
- [14] ABGUEGUEN E, TORTAROLO M, ROUVIERE L, et al. Sephin1 reduces TDP - 43 cytoplasmic mislocalization and improves motor neuron survival in ALS models[J]. *Life Sci Alliance*, 2025, 8(9): e202403195.
- [15] JIANG S S, GONG M N, RAO W, et al. 5-Hydroxytryptamine: a potential therapeutic target in amyotrophic lateral sclerosis[J]. *Neural Regen Res*, 2023, 18(9): 2047-2055.
- [16] 胡金雅,孟祥安,李艳丽,等. 脑动脉狭窄程度联合血清 Tau 蛋白、A β 和 VILIP-1 检测对老年认知功能障碍的预测价值[J]. *中风与神经疾病杂志*, 2022, 39(8): 709-712.
- [17] BABIĆ LEKO M, NIKOLAC PERKOVIĆ M, KLEPAC N, et al. Relationships of cerebrospinal fluid Alzheimer's disease biomarkers and COMT, DBH, and MAOB single nucleotide polymorphisms[J]. *J Alzheimers Dis*, 2020, 73(1): 135-145.
- [18] KUCHENBECKER L A, TIPTON P W, MARTENS Y, et al. Diagnostic utility of cerebrospinal fluid biomarkers in patients with rapidly progressive dementia[J]. *Ann Neurol*, 2024, 95(2): 299-313.
- [19] LU W Z, WEN J Y. Neuroinflammation and post-stroke depression: focus on the microglia and astrocytes[J]. *Aging Dis*, 2024, 16(1): 394-407.

[20]

LI H T, SUN J M, WU Y L, et al. Honokiol relieves hippocampal neuronal damage in Alzheimer's disease by activating the SIRT3-mediated mitochondrial autophagy[J]. CNS Neurosci Ther, 2024, 30(8): e14878.

[21]

LU Z Q, SHEN S Q, LIN S Y. The neuroprotective effects of SFGDI on sirtuin 3-related oxidative stress by regulating the Sirt3/SOD/ROS pathway and energy metabolism in BV2 cells[J]. Food Funct, 2024, 15(12): 6692-6704.

[22]

YAN K, BIAN J R , HE L, et al. SIRT3 mitigates neuroinflammation and mitochondrial damage post - hypoxic - ischemic brain injury[J]. Mol Immunol, 2025, 179: 18-28.

[23]

ZHANG L J, YU P, YANG L, et al. Predicting post - stroke depression risk in elderly patients based on machine learning: a retrospective cohort study integrating neuroimaging and psychosocial variables[J]. Neuropsychiatr Dis Treat, 2026, 22: 580089.

责任编辑:龚学民