DOI: 10.14188/j.1671-8852.2025.0290　　**文章编号** 1671-8852(2025)12-1634-05

外周血Claudin-5、NPAR、Nrf2水平与缺血性脑卒中后抑郁患者抑郁程度及认知功能损害的关系

白　璐　马海峰　翟秀珍　孙　健　王　刚　景永慧
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：探讨外周血紧密连接蛋白-5(Claudin-5)、中性粒细胞百分比与白蛋白的比值(NPAR)、转录因子E2相关因子2(Nrf2)水平与缺血性脑卒中(IS)后抑郁患者抑郁程度及认知功能损害的关系。方法：选取2022年1月—2024年12月治疗的IS后抑郁患者106例，ELISA检查Claudin-5、Nrf2水平，计算NPAR，Logistic回归分析患者认知功能损害的影响因素，ROC曲线分析Claudin-5、NPAR、Nrf2对患者认知功能损害的预测价值，Spearman及Pearson法分析Claudin-5、NPAR、Nrf2水平与患者抑郁程度及蒙特利尔认知评估量表(MoCA)评分的相关性。结果：Claudin-5与抑郁程度负相关($r=-0.534$，$P<0.05$)，NPAR、Nrf2水平与抑郁程度呈正相关($r=0.512$、0.533；$P<0.05$)。认知障碍组的Claudin-5水平显著低于非障碍组，Claudin-5为影响患者认知障碍的保护因素，与MoCA评分呈正相关($r=0.498$，$P<0.05$)；认知障碍组的NPAR、Nrf2水平显著高于非障碍组，NPAR、Nrf2水平为影响患者认知障碍的危险因素($P<0.05$)，与MoCA评分呈负相关($r=-0.472$、-0.489，$P<0.05$)；外周血Claudin-5、NPAR、Nrf2联合显著优于Claudin-5($Z=3.144$，$P=0.002$)、NPAR($Z=2.874$，$P=0.004$)、Nrf2($Z=3.379$，$P=0.001$)单独预测IS后认知障碍。结论：IS后抑郁患者外周血Claudin-5、NPAR、Nrf2与抑郁程度具有一定关系，对认知障碍具有一定预测价值。

关键词　紧密连接蛋白-5；中性粒细胞百分比与白蛋白的比值；转录因子E2相关因子2；缺血性脑卒中后抑郁；抑郁程度；认知功能

中图分类号　R143.4

文献标识码　A

开放科学(资源服务)标识码(OSID)：

Relationship between peripheral blood levels of Claudin-5, NPAR, Nrf2 and depression severity as well as cognitive impairment in patients with post-ischemic stroke depression

BAI Lu, MA Haifeng, ZHAI Xiuzhen, SUN Jian, WANG Gang, JING Yonghui

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

Abstract

Objective: To explore the relationship between peripheral blood levels of Claudin-5, neutrophil-to-albumin ratio (NPAR), and nuclear factor E2-related factor 2 (Nrf2), and both depression severity and cognitive impairment in patients with post-ischemic stroke depression (IS). **Methods:** From January 2022 to December 2024, 106 patients with depression after IS were included in the study.

课题来源：河北省2023年度医学科学研究课题计划(编号:20231410)；张家口市2024年市级科技计划自筹经费项目(编号:2421033D)
作者简介：白璐，女，1997—，主要从事脑卒中方面工作研究，E-mail:18703331578@163.com
通信作者：马海峰，女，1984—，主管护师，主要从事脑卒中方面的研究，E-mail:742296767@qq.com；翟秀珍，女，1967—，主任医师，教授，主要从事脑卒中方面的研究，E-mail:1405734920@qq.com

ELISA was used to detect levels of Claudin-5 and Nrf2 in peripheral blood, and the NPAR was calculated. Logistic regression was used to explore the influencing factors of cognitive impairment in patients. ROC curves were plotted to explore the predictive value of peripheral blood Claudin-5, NPAR, and Nrf2 for cognitive impairment in patients. Spearman and Pearson correlation analyses were used to explore the correlation between Claudin-5, NPAR, Nrf2 and the degree of depression and Montreal Cognitive Assessment (MoCA) scores. **Results:** Compared with the mild depression group, the moderate and severe groups showed lower Claudin-5 levels. Claudin-5 was negatively correlated with the degree of depression ($r=-0.534$, $P<0.05$); while NPAR and Nrf2 were positively correlated with the degree of depression ($r=0.512$, 0.533; $P<0.05$). Claudin-5 was a protective factor for cognitive function, and a positive correlation was found between Claudin-5 and MoCA scores ($r=0.498$, $P<0.05$), while NPAR and Nrf2 were risk factors for cognitive impairment ($P<0.05$), and NPAR and Nrf2 were negatively correlated with MoCA scores ($r=-0.472$, -0.489; $P<0.05$). The combination of peripheral blood Claudin-5, NPAR, and Nrf2 demonstrated significantly superior predictive performance for post-ischemic stroke cognitive impairment compared to Claudin-5 alone ($Z=3.144$, $P=0.002$), NPAR alone ($Z=2.874$, $P=0.004$), or Nrf2 alone ($Z=3.379$, $P=0.001$). **Conclusion:** Claudin-5, NPAR, and Nrf2 in the peripheral blood of patients with depression IS are related to the degree of depression, and have certain predictive value for cognitive impairment.

Key Words　Claudin-5; Neutrophil Percentage to Albumin Ratio; Nuclear Factor E2-Related Factor 2; Depression After Ischemic Stroke; Degree of Depression; Cognitive Function

缺血性脑卒中(ischaemic stroke，IS)后抑郁是在脑卒中发生后持续两周以上的情绪低落期，与脑白质损伤有关[1-2]。且抑郁患者发生认知功能障碍会导致身心受损。因此，寻找与卒中后抑郁程度及认知功能障碍有关的生物标志物具有重要意义[3]。

紧密连接蛋白-5(Claudin-5)可影响脑血管的发育和血脑屏障的功能，与血脑屏障的通透性增加有关[4]。中性粒细胞百分比与白蛋白的比值(neutrophil percentage to albumin ratio，NPAR)是一种有效的全身炎症指标，可预测急性肾损伤、心源性休克、心肌梗死等疾病[5]，并且NPAR水平和患抑郁症风险之间有关[6]。转录因子E2相关因子2(nuclear factor E2-related factor 2，Nrf2)可以帮助身体维持脑组织和脑细胞的氧化还原反应[7]。激活Nrf2信号通路可抑制神经炎症反应，减缓手术诱导的认知障碍[8]。Claudin-5、NPAR、Nrf2都具有调节神经疾病的特性，因此本研究通过检测Claudin-5、NPAR、Nrf2水平，分析三者与卒中后抑郁患者抑郁程度及认知功能的联系，及其对卒中后抑郁患者抑郁程度及认知功能损害的预测价值，报道如下。

1　材料与方法

1.1　研究对象　选取2022年1月—2024年12月IS后抑郁患者106例，纳入标准：①符合IS诊断标准[9]；②抑郁评分大于53分[10]；③首次确诊；④临床资料完整。排除标准：①既往脑部手术史；②合并恶性肿瘤疾病；③肝肾功能严重障碍；④免疫系统疾病；⑤其他原因导致抑郁及认知功能障碍。该研究经医学伦理委员会批准(伦理号：K2024206)，所有研究对象及家属均知情同意。

1.2　方法

1.2.1　分组　采用抑郁自评量表(self-rating depression scale，SDS)进行抑郁程度评估[10]，该所有项目得分相加乘以1.25，取整为最终得分。其中53～62分为轻度抑郁(28例)，63～72分为中度抑郁(55例)，≥73分为重度抑郁(23例)。

采用蒙特利尔认知评估量表(Montreal cognitive assessment，MoCA)进行认知功能评估，共30分，≥26分为认知正常分为非障碍组(61例)，<26分为存在认知损害，受教育年限≤12年者为障碍组(45例)，则加1分。

1.2.2　外周血Claudin-5、NPAR、Nrf2水平检测　于患者入院时采血5 mL，加抗凝剂，采用ELISA检测试剂盒检测Claudin-5(FS-E989949，上海抚生)、Nrf2(JKSW70286，上海晶抗)水平。取血2 mL经血常规检验后，计算NPAR。NPAR＝中性粒细胞百分比/白蛋白。

1.2.3 生活质量评分 采用SF-36进行患者生活质量评估:共计包含一般健康、精神健康、社会职能、活动度、体力功能、情感职能、躯体疼痛、生理职能,各项均为100分。

1.3 统计学分析 采用SPSS 25.00进行数据统计分析,计数资料以频数(百分比)[例(%)]表示,采用χ^2检验,经正态分布检验后,计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,两组间比较采用t检验,三组间比较采用F检验,进一步两两比较采用SNK-q检验,Logistic回归分析患者认知功能损害的影响因素,绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析外周血Claudin-5、NPAR、Nrf2对患者认知功能损害的预测价值,Pearson法及Spearman分析Claudin-5、NPAR、Nrf2水平与患者抑郁程度及MoCA评分的相关性。$P<0.05$表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 障碍组与非障碍组一般资料比较 障碍组的SF-36评分低于非障碍组($P<0.05$),如表1所示。

表1 障碍组与非障碍组一般资料比较[例(%)]

指标		非障碍组(n=61)	认知障碍组(n=45)	χ^2/t	P
年龄/岁	>65	32(52.46)	26(57.78)	0.296	0.587
	≤65	29(47.54)	19(42.22)		
性别	男	30(49.18)	25(55.56)	0.422	0.516
	女	31(50.82)	20(44.44)		
吸烟	是	15(24.59)	13(28.89)	0.246	0.620
	否	46(75.41)	32(71.11)		
饮酒	是	13(21.31)	12(26.67)	0.412	0.521
	否	48(78.89)	33(73.33)		
文化水平	初中及以下	35(57.38)	32(71.11)	2.100	0.147
	高中及以上	26(42.62)	13(28.89)		
高血压	是	36(59.02)	28(62.22)	0.111	0.739
	否	25(40.98)	17(37.78)		
糖尿病	是	14(22.95)	15(33.33)	1.405	0.236
	否	47(77.05)	30(66.67)		
冠心病	是	32(52.46)	25(55.56)	0.100	0.752
	否	29(47.54)	20(44.44)		
卒中分布	前循环	30(49.18)	21(46.67)	0.066	0.798
	后循环	31(50.82)	24(53.33)		
梗死部位	皮质	26(42.62)	20(44.44)	0.240	0.887
	皮质下	27(44.26)	18(40.00)		
	脑干或小脑	8(13.11)	7(15.56)		
BMI/kg•m^{-2}		22.05±2.48	22.19±2.51	0.286	0.776
SF-36评分/分		465.69±55.65	421.36±45.95	4.358	<0.001

2.2 障碍组与非障碍组外周血Claudin-5、NPAR、Nrf2比较 与非障碍组相比,障碍组的Claudin-5水平显著降低,NPAR、Nrf2水平显著升高($P<0.05$),如表2所示。

表2 认知障碍与非认知障碍外周血Claudin-5、NPAR、Nrf2比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	Claudin-5/ng•mL^{-1}	NPAR	Nrf2/ng•mL^{-1}
非认知障碍组	61	5.86±0.64	1.76±0.19	2.54±0.29
认知障碍组	45	4.63±0.48	2.13±0.25	3.22±0.38
t	—	10.834	8.660	10.452
P	—	<0.001	<0.001	<0.001

2.3 外周血Claudin-5、NPAR、Nrf2预测患者认知障碍的ROC曲线分析 外周血Claudin-5、NPAR、Nrf2联合预测显著优于Claudin-5(Z=3.144, P=0.002)、NPAR(Z=2.874, P=0.004)、Nrf2(Z=3.379, P=0.001)单独对认知障碍的预测,如表3,图1所示。

表3 外周血Claudin-5、NPAR、Nrf2预测患者认知障碍的ROC曲线分析

指标	AUC	敏感度/%	特异度/%	截断值	约登指数	95%CI
Claudin-5	0.842	68.89	90.16	5.07/ng•mL^{-1}	0.591	0.759~0.906
NPAR	0.865	73.33	91.80	2.01	0.651	0.785~0.924
Nrf2	0.829	71.11	90.16	2.99/ng•mL^{-1}	0.613	0.744~0.895
三者联合	0.970	95.56	85.25	—	0.808	0.917~0.993

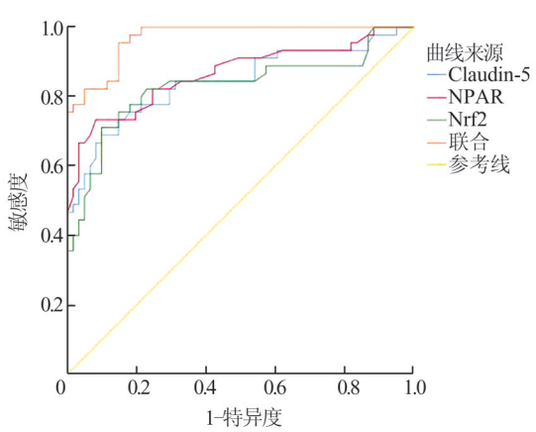


图1 外周血Claudin-5、NPAR、Nrf2预测患者认知障碍的ROC曲线

2.4 患者认知障碍的影响因素多因素分析 Logistic回归分析显示,Claudin-5水平升高为影响患者认知障碍的保护因素,NPAR、Nrf2水平升高为影响患者认知障碍的危险因素($P<0.05$),见表4。

表 4　患者认知障碍的影响因素多因素分析

指标	β	SE	$Wald$	P	OR	95%CI
Claudin-5	−0.757	0.210	12.999	<0.001	0.469	0.310～0.708
NPAR	0.566	0.286	3.923	0.048	1.762	1.006～3.086
Nrf2	0.622	0.296	4.418	0.036	1.863	1.043～3.328

2.5　不同抑郁程度外周血 Claudin-5、NPAR、Nrf2 比较　与轻度组相比，中、重度组的 Claudin-5 水平显著降低，NPAR、Nrf2 水平显著升高（$P<0.05$），且重度组的 Claudin-5 水平较中度组降低，NPAR、Nrf2 水平较中度组升高（$P<0.05$），见表 5。

表 5　不同抑郁程度外周血 Claudin-5、NPAR、Nrf2 比较

（$\bar{x}\pm s$）

组别	例数	Claudin-5/ng•mL^{-1}	NPAR	Nrf2/ng•mL^{-1}
轻度组	28	5.91±0.63	1.79±0.19	2.60±0.29
中度组	55	5.38±0.57*	1.93±0.21*	2.83±0.34*
重度组	23	4.53±0.48$^{*\#}$	2.06±0.26$^{*\#}$	3.12±0.37$^{*\#}$
F	—	37.507	9.882	15.260
P	—	<0.001	<0.001	<0.001

与轻度组相比，$^{*}P<0.05$；与中度组相比，$^{\#}P<0.05$。

2.6　外周血 Claudin-5、NPAR、Nrf2 与抑郁程度及认知障碍评分的相关性　将抑郁程度分别赋值为轻度＝0，中度＝1，重度＝2，Spearman 相关性分析结果显示，Claudin-5 与抑郁程度呈负相关（$r=-0.534$），NPAR、Nrf2 与抑郁程度呈正相关（$r=0.512$，0.533，$P<0.05$）；经 Pearson 法分析显示，Claudin-5 与 MoCA 评分呈正相关（$r=0.498$），NPAR、Nrf2 与 MoCA 评分呈负相关（$r=-0.472$，-0.489，$P<0.05$）。

3　讨论

卒中会导致抑郁等后遗症，而抑郁症会减缓患者卒中恢复过程，降低患者生活质量[11]。研究[12]显示，卒中后抑郁患者的认知能力下降、跌倒风险增加、自杀率增加。并且发生认知功能障碍后，会进一步导致医疗费用、照顾负担以及死亡率增加[13]。本研究显示，认知障碍患者的生活质量评分降低，提示认知障碍对患者生活质量具有一定影响，临床需进行精细护理，以确保患者生命安全[14]。

Claudin-5 是血脑屏障内皮通透性的重要因素，并参与构成紧密连接蛋白链的骨架[15]。在本研究中，卒中后抑郁患者 Claudin-5 水平随抑郁程度增加而降低，与抑郁程度呈负相关，提示 Claudin-5 水平与患者抑郁程度有关。研究[15]认为在卒中的病理过程中，由于血供中断，不可避免地在骨髓内皮细胞中形成缺氧微环境，最终使 Claudin-5 水平降低，影响血脑屏障功能障碍，神经血管功能障碍，促进抑郁程度加重。在自身免疫性脑脊髓炎的小鼠模型中，Claudin-5 的缺失伴随着血脑屏障的破坏[16]。在 Claudin-5 缺陷小鼠中观察到血脑屏障对抗小分子的能力降低。当暴露于高糖时，脑微血管内皮细胞中血脑屏障通透性增加，Claudin-5 表达水平降低[17]。在本研究认知功能障碍患者中，Claudin-5 水平进一步降低，提示 Claudin-5 水平异常与认知障碍有关。有学者[15]认为 Claudin-5 从细胞膜到胞质溶胶的重新分布可能导致血脑屏障通透性增加，因此 Claudin-5 的缺失伴随着血脑屏障的破坏，且低水平的 Claudin-5 水平也进一步影响神经发育，促进认知功能损伤。本研究分析 Claudin-5 预测患者认知功能障碍发生的 AUC 为 0.842，提示 Claudin-5 对患者认知功能障碍发生具有一定预测价值。

NPAR 是全身炎症和感染的新指标，并且可以预测卒中后相关性感染的发生。与白蛋白、中性粒细胞百分比相比，NPAR 可能是预测卒中后感染更有效的生物标志物[18-19]。在本研究中，卒中后抑郁患者 NPAR 水平随抑郁程度增加而升高，与抑郁程度呈正相关，与 WANG 等[6]研究具有一致性。NPAR 作为一种新的炎症和营养评估指标，整合了炎症细胞因子和营养标志物的双重作用，NPAR 水平升高可能促进炎症反应，影响大脑中的神经元活动，包括神经递质的合成和释放，进而影响患者抑郁程度[6]。在本研究认知功能障碍患者中，NPAR 水平进一步升高，为影响认知功能障碍发生的危险因素，与 FAN 等[20]研究具有一致性，提示 NPAR 水平升高可能增加认知功能障碍发生的风险。患有抑郁症的人可能会经历体内炎症状态，进而通过多种途径影响大脑功能和行为，高水平的 NPAR 提示体内高水平的炎症介质，持续的炎症状态可能对大脑产生有害影响，导致海马体体积减小，也会影响大脑的内侧和外侧前额皮质，从而影响其执行控制和情绪调节功能，促进认知障碍发生[6,20]。

Nrf2 是调节内源性抗氧化防御系统的主转录因子。Nrf2 活性的抑制、线粒体分裂和功能障碍有关[21]。在本研究中，卒中后抑郁患者 Nrf2 水平随抑

郁程度增加而升高,与抑郁程度呈正相关,提示Nrf2水平变化与抑郁程度有关,推测Nrf2可能参与调节氧化还原稳态,影响神经炎症,进而影响患者抑郁程度。在本研究认知功能障碍患者中,Nrf2水平进一步升高,为影响患者认知功能障碍发生的危险因素,表明Nrf2水平升高可能提示患者认知功能障碍发生的风险增加。过量的活性氧产生是血脑屏障破坏的主要机制。在脑微血管系统中,Nrf2防御通路的激活有利于防止缺血时血脑屏障的破坏和神经损伤,维持活性氧稳态。缺血性卒中发生导致体内氧化应激水平增加,而细胞中升高的氧化应激水平增强了Nrf2解离和核易位,刺激Nrf2水平升高,以抗氧化、减轻血脑屏障损伤及神经功能缺损[22]。

经ROC曲线分析,外周血Claudin-5、NPAR、Nrf2联合预测优于单指标对认知障碍的预测,提示Claudin-5、NPAR、Nrf2可能在IS后抑郁患者中协同调控神经损伤,影响患者认知功能障碍。

综上所述,IS后抑郁患者外周血Claudin-5、NPAR、Nrf2与抑郁程度具有一定关系,对认知障碍具有一定预测价值。但本研究样本选取范围较小,数量较少,仍需进一步进行多范围取样验证。

参考文献

[1] RICE D R, OKENG'O K, MASSAWE E, et al. Efficacy of fluoxetine for post-ischemic stroke depression in Tanzania[J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2022, 31(1): 106181.

[2] FENG Y, LI X B, WANG J, et al. Pyruvate kinase M2 (PKM2) improve symptoms of post-ischemic stroke depression by activating VEGF to mediate the MAPK/ERK pathway[J]. Brain Behav, 2022, 12(1): e2450.

[3] ZHANG Y J, XIA X S, ZHANG T, et al. Relation between sleep disorders and post-stroke cognitive impairment[J]. Front Aging Neurosci, 2023, 15: 1036994.

[4] YU P, LI Y Y, ZHONG G L, et al. Claudin-5 affects endothelial autophagy in response to early hypoxia[J]. Front Physiol, 2021, 12: 737474.

[5] LIU C F, CHIEN L W. Predictive role of neutrophil-percentage-to-albumin ratio (NPAR) in nonalcoholic fatty liver disease and advanced liver fibrosis in nondiabetic US adults: Evidence from NHANES 2017-2018[J]. Nutrients, 2023, 15(8): 1892.

[6] WANG L N, LIU L, LIU X J, et al. The association between neutrophil percentage-to-albumin ratio (NPAR) and depression among US adults: A cross-sectional study[J]. Sci Rep, 2024, 14(1): 21880.

[7] WANG L, ZHANG X, XIONG X X, et al. Nrf2 regulates oxidative stress and its role in cerebral ischemic stroke[J]. Antioxidants, 2022, 11(12): 2377.

[8] KONG X Y, LYU W Y, LIN X J, et al. Itaconate alleviates anesthesia/surgery-induced cognitive impairment by activating a Nrf2-dependent anti-neuroinflammation and neurogenesis *via* gut-brain axis[J]. J Neuroinflammation, 2024, 21(1): 104.

[9] 中国国家卫生健康委员会急诊医学质控中心, 中国医师协会急诊医师分会, 世界中医药学会联合会急症专业委员会. 中国急性缺血性脑卒中急诊诊治专家共识[J]. 中国急救医学, 2018, 38(4): 281-287.
Quality Control Center of Emergency Medicine of the National Health Commission of China, Emergency Physicians Branch of China Medical Doctors' Association, and Emergency Committee of the World Federation of Societies of Traditional Chinese Medicine. Expert consensus on emergency diagnosis and treatment of acute ischemic stroke in China[J]. Chin J Crit Care Med, 2018, 38(4): 281-287.

[10] 袁刚, 赵晋, 郑冬, 等. 抑郁自评量表和贝克抑郁量表区分抑郁症严重程度的准确度[J]. 神经疾病与精神卫生, 2021, 21(12): 868-873.
YUAN G, ZHAO J, ZHENG D, et al. Study on distinguishing the severity of depression with self-rating depression scale and beck depression inventory[J]. J Neurosci Ment Health, 2021, 21(12): 868-873.

[11] ZHENG D H, VAUGHN S, GOULD M, et al. Bibliometric analysis of depression in post-stroke patients[J]. Int J Emerg Med, 2024, 17(1): 139.

[12] 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.

[13] SLOANE K L, HAMILTON R H. Transcranial direct current stimulation to ameliorate post-stroke cognitive impairment[J]. Brain Sci, 2024, 14(6): 614.

[14] LU Q Y, YU A Q, PU J C, et al. Post-stroke cognitive impairment: Exploring molecular mechanisms and omics biomarkers for early identification and intervention[J]. Front Mol Neurosci, 2024, 17: 1375973.

[15] YANG Z G, LIN P P, CHEN B, et al. Autophagy alleviates hypoxia-induced blood-brain barrier injury *via* regulation of CLDN5 (claudin 5)[J]. Autophagy, 2021, 17(10): 3048-3067.

[16] TACHIBANA K, HIRAYAMA R, SATO N, et al. Association of plasma claudin-5 with age and Alzheimer's disease[J]. Int J Mol Sci, 2024, 25(3): 1419.

(下转第1652页)