

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2026.05.007

论著 · 临床

缺血性脑卒中患者血清 CGN、FNDC5、PAR4 水平与病情及并发血管性认知功能障碍的相关性

郭改艳, 刘静, 师强, 贾蕾



基金项目: 陕西省卫生健康科研基金项目(2022D022)

作者单位: 716000 陕西延安, 延安大学附属医院东关心脑血管病医院神经内科

通信作者: 贾蕾, E-mail: jialei198101@126.com

【摘要】 目的 分析缺血性脑卒中(IS)患者血清扣带蛋白(CGN)、Ⅲ型纤维连接蛋白域蛋白5(FNDC5)、血小板活化蛋白酶激活受体4(PAR4)水平与病情及并发血管性认知功能障碍(VCI)的相关性。方法 选取2023年7月—2025年7月延安大学附属医院神经内科收治的IS患者103例作为IS组,根据病情程度将IS患者分为轻度($n=26$)、中度($n=35$)、中重度($n=22$)、重度($n=20$)。根据VCI发生情况分为VCI亚组($n=32$)和NVCI亚组($n=71$),另招募同期医院健康体检者105例作为健康对照组(CON组)。采用ELISA法检测血清CGN、FNDC5、PAR4水平;相对危险度分析不同血清CGN、FNDC5、PAR4水平对IS患者并发VCI的影响;受试者工作特征(ROC)曲线分析血清sCGN、FNDC5、PAR4水平对IS患者并发VCI的预测价值。结果 IS组患者血清CGN、PAR4水平高于CON组, FNDC5水平低于CON组($t/P=50.227/ < 0.001, 24.772/ < 0.001, 40.118/ < 0.001$);轻度、中度、中重度、重度患者血清CGN、PAR4水平依次升高, FNDC5水平依次降低($F/P=165.761/ < 0.001, 179.691/ < 0.001, 166.107/ < 0.001$);VCI亚组患者血清CGN、PAR4水平高于NVCI亚组,血清FNDC5水平低于NVCI亚组($t/P=7.180/ < 0.001, 7.303/ < 0.001, 7.193/ < 0.001$);血清CGN高水平、FNDC5高水平、PAR4高水平IS患者发生VCI的风险分别是血清CGN低水平、FNDC5低水平、PAR4低水平IS患者的1.947倍、0.463倍、2.506倍($\chi^2/P=4.820/0.028, 6.195/0.013, 8.496/0.004$);血清CGN、FNDC5、PAR4水平及三者联合预测IS患者并发VCI的曲线下面积(AUC)分别为0.848、0.850、0.856、0.921,三者联合预测的AUC大于各指标单独预测($Z/P=2.264/0.024, 2.763/0.010, 2.521/0.015$)。结论 IS患者血清CGN、PAR4水平升高, FNDC5水平降低,均与病情程度相关,且对IS并发VCI有一定的预测价值。

【关键词】 缺血性脑卒中;血管性认知功能障碍;扣带蛋白;Ⅲ型纤维连接蛋白域蛋白5;血小板活化蛋白酶激活受体;相关性

【中图分类号】 R743.3

【文献标识码】 A

The correlation between serum CGN , FNDC5 and PAR4 levels and the condition , concurrent vascular cognitive impairment in patients with ischemic stroke Guo Gaiyan^{*} , Liu Jing , Shi Qiang , Jia Lei.^{*} Department of Neurology , Dongguan Cerebrovascular Disease Hospital Yan'an University Affiliated Hospital , Shaanxi Yan'an 716000 , China

Funding program: Shaanxi Provincial Health and Wellness Research Fund Project (2022D022)

Corresponding author: Jia Lei , E-mail: jialei198101@126.com

【Abstract】 Objective The correlation between the levels of serum corticotropin-releasing factor (CGN), type III fibronectin domain protein 5 (FNDC5), and platelet-activating protease-activating receptor 4 (PAR4) in patients with ischemic stroke (IS) and their disease condition as well as the concurrent vascular cognitive dysfunction (VCI) was analyzed. **Methods**

One hundred and three patients with IS admitted to the Neurology Department of Yan'an University Affiliated Hospital from July 2023 to July 2025 were selected as the IS group. They were divided into mild ($n=26$), moderate ($n=35$), moderately severe ($n=22$), and severe ($n=20$) based on the severity of the disease, and were further divided into the VCI subgroup ($n=32$) and the non-VCI subgroup ($n=71$) according to the occurrence of VCI. 105 healthy individuals who underwent physical examinations at the same hospital during the same period were recruited as the CT group. ELISA was used to detect the levels of serum CGN, FNDC5, and PAR4; relative risk analysis was conducted to identify the factors influencing the concurrent VCI in IS patients; ROC analysis was performed to evaluate the predictive value of serum sCGN, FNDC5, and PAR4 for VCI. **Results** The results showed that the serum levels of CGN and PAR4 in the IS group were higher than those in the CT group, while the serum level of FNDC5 was lower than that in the CT group ($t/P=50.227/ < 0.001, 24.772/ < 0.001, 40.118/ < 0.001$); the serum levels of CGN and PAR4 increased successively in patients with mild, moderate, moderate-severe, and severe condi-

tions, while the serum level of FNDC5 decreased successively ($F/P = 165.761 / <0.001, 179.691 / <0.001, 166.107 / <0.001$); compared with the NVCI sub-group, the serum levels of CGN, PAR4, and FNDC5 in the VCI sub-group were higher than those in the NVCI sub-group, while the serum level of FNDC5 was lower ($t/P = 7.180 / <0.001, 7.303 / <0.001, 7.193 / <0.001$); patients with high serum levels of CGN, FNDC5, and PAR4 had a 1.947-fold, 0.463-fold, and 2.506-fold higher risk of developing VCI compared to those with low serum levels of CGN, FNDC5, and PAR4; the AUCs of serum CGN, FNDC5, PAR4, and their combination for predicting VCI in IS patients were 0.848, 0.850, 0.856, and 0.921, respectively, and the AUC of the combination of the three was larger ($Z/P = 2.264 / 0.024, 2.763 / 0.010, 2.521 / 0.015$). **Conclusion** The levels of serum CGN and PAR4 increase and the level of FNDC5 decreases in patients with IS. All are related to the severity of the disease and have certain predictive value for IS complicated with VCI.

【Key words】 Ischemic stroke; Vascular cognitive impairment; Cingulin; Fibronectin type III domain-containing protein 5; Protease activated receptor 4; Correlation

缺血性脑卒中(ischemic stroke , IS) 是一种复杂的疾病,常伴有脑组织损伤和神经元死亡,是导致残疾和认知功能障碍的主要原因之一^[1]。血管性认知功能障碍(vascular cognitive impairment , VCI) 作为 IS 的主要并发症,早期预测有助于制定预防和治疗策略,因此,探索新型生物标志物在 VCI 研究中具有重要意义^[2]。扣带蛋白(cingulin , CGN) 主要定位于高尔基体反面膜囊结构,血清 CGN 水平升高与高血压性基底节脑出血(hypertensive basal ganglia hemorrhage , HBGH) 患者病情加重及预后不良相关,并对疾病转归具有一定预测价值^[3]。Ⅲ型纤维连接蛋白域蛋白 5(fibronectin type III domain-containing protein 5 , FNDC5) 在代谢重塑、神经稳态维持及骨骼保护中发挥重要作用。研究发现,高血压脑出血(hypertensive intracerebral hemorrhage , HICH) 预后不良患者血清 FNDC5 水平较低,且 FNDC5 联合轴突导向因子 1(Netrin-1) 及粒细胞巨噬细胞集落刺激因子(granulocyte-macrophage colony-stimulating factor , GM-CSF) 可有效预测 HICH 患者的临床预后^[4]。血小板活化蛋白酶激活受体 4(protease-activated receptor 4 , PAR4) 由 F2R 样凝血酶/胰蛋白酶受体 3(F2R-like thrombin/trypsin receptor 3 , F2RL3) 基因编码,其表达水平与促炎标志物及纤维蛋白原转录水平呈正相关,提示 PAR4 可能在阿尔茨海默病(Alzheimer ' s disease , AD) 的发病机制中具有一定作用^[5]。CGN、FNDC5 和 PAR4 均与脑部疾病密切相关,三者联合检测是否可用于预测 IS 患者发生 VCI 的风险,目前尚缺乏相关研究。为此,本研究拟探讨三者联合对 IS 患者并发 VCI 的预测价值,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2023 年 7 月—2025 年 7 月延安大学附属医院神经内科收治的 IS 患者 103 例作为 IS 组,男 58 例,女 45 例。根据 VCI 发生情况将 IS 患者

分为 VCI 亚组($n = 32$) 和 NVCI 亚组($n = 71$)^[6]。另招募同期医院健康体检者 105 例作为健康对照组(CON 组),男 60 例,女 45 例。与 NVCI 亚组比较,VCI 亚组患者合并冠心病及心房颤动比例、NIHSS 评分升高,MoCA 评分下降($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$) ,见表 1。本研究已获得医院伦理委员会批准(伦审 2023 第 34 号),受试者和/或家属知情同意并签署知情同意书。

表 1 NVCI 亚组和 VCI 亚组 IS 患者临床资料比较
Tab.1 Comparison of clinical data between NVCI subgroup and VCI subgroup patients

项 目	NVCI 亚组 ($n = 71$)	VCI 亚组 ($n = 32$)	t/χ^2 值	P 值
性别 [例(%)]	男 39(54.93)	19(59.38)	0.177	0.674
	女 32(45.07)	13(40.62)		
年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	64.15 \pm 6.95	64.49 \pm 7.22	0.227	0.821
BMI($\bar{x} \pm s$ kg/m ²)	22.61 \pm 2.55	22.78 \pm 2.63	0.310	0.757
受教育年限($\bar{x} \pm s$, 年)	11.42 \pm 2.16	11.35 \pm 2.41	0.147	0.884
吸烟史 [例(%)]	38(53.52)	16(50.00)	0.110	0.741
饮酒史 [例(%)]	35(49.30)	16(50.00)	0.004	0.947
高血压 [例(%)]	28(39.44)	14(43.75)	0.170	0.680
糖尿病 [例(%)]	31(43.66)	19(59.38)	2.180	0.140
冠心病 [例(%)]	28(39.44)	20(62.50)	4.715	0.030
高脂血症 [例(%)]	34(47.89)	20(62.50)	1.888	0.169
心房颤动 [例(%)]	30(42.25)	21(65.63)	4.820	0.028
卒中部位 [例(%)]	前循环 34(47.89)	20(62.50)	1.375	0.503
	后循环 36(50.70)	12(37.50)		
	前后循环 1(1.41)	0		
NIHSS 评分($\bar{x} \pm s$, 分)	8.02 \pm 1.57	18.41 \pm 2.39	26.228	<0.001
MoCA 评分($\bar{x} \pm s$, 分)	28.52 \pm 1.65	22.06 \pm 2.31	16.161	<0.001

1.2 病例选择标准 (1) 纳入标准: ①初诊,符合 IS 诊断标准^[7]; ②年龄 ≥ 18 岁,资料完整,配合研究。(2) 排除标准: ①合并血液系统疾病、感染、恶性肿瘤、慢性肝病、自身免疫性疾病; ②精神疾病患者; ③妊娠、哺乳期患者。

1.3 观测指标与方法

1.3.1 血清 CGN、FNDC5、PAR4 水平测定: 于患者治疗前、健康志愿者体检时采集空腹肘静脉血 5 ml,静置

后离心(3 500 r/min, 20 min),保留上层血清。采用 ELISA 法检测血清 CGN(抚生生物公司试剂盒,货号 FS10893)、FNDC5(白益生物公司试剂盒,货号 BY-R11660)、PAR4(白益生物公司试剂盒,货号 BY-R11491)水平,根据试剂盒说明书要求操作。

1.3.2 病情评估:于患者入院后使用 NIHSS 评分系统进行神经功能缺损程度评估^[7],根据评分进行分组:0~5 分为轻度($n=26$),6~15 分为中度($n=35$),16~20 分为中重度($n=22$),>20 分为重度($n=20$)。

1.3.3 预后随访:IS 患者出院后进行门诊随访 3 个月,终点随访时间为 2025 年 10 月,随访频率为 1 个月 1 次,随访主要内容为 VCI 发生情况。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 25.0 软件统计和分析数据。计数资料以频数或构成比(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验;符合正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,2 组间比较采用独立样本 t 检验,多组间比较采用 F 检验;相对危险度分析不同血清 CGN、FNDC5、PAR4 水平对 IS 患者并发 VCI 的影响;受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 CGN、FNDC5、PAR4 水平对 IS 患者并发 VCI 的预测价值。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组血清 CGN、FNDC5、PAR4 水平比较 与 CON 组比较,IS 组血清 CGN、PAR4 水平升高, FNDC5 水平降低($P<0.01$),见表 2。

表 2 CON 组和 IS 组血清 CGN、FNDC5、PAR4 水平比较 ($\bar{x}\pm s$, ng/L)

Tab.2 Comparison of serum CGN, FNDC5, and PAR4 levels between the CON group and the IS group

组别	例数	CGN	FNDC5	PAR4
CON 组	105	20.75±3.20	71.33±11.16	0.61±0.12
IS 组	103	76.38±10.88	39.35±6.93	2.06±0.35
t 值		50.227	24.772	40.118
P 值		<0.001	<0.001	<0.001

2.2 不同病情程度 IS 患者血清 CGN、FNDC5、PAR4

水平比较 轻度、中度、中重度、重度 IS 患者血清 CGN、PAR4 水平依次升高, FNDC5 水平依次降低($P<0.01$),见表 3。

表 3 不同病情程度 IS 患者血清 CGN、FNDC5、PAR4 水平比较 ($\bar{x}\pm s$, ng/L)

Tab.3 Comparison of serum CGN, FNDC5 and PAR4 levels in IS patients with different disease severity levels

组别	例数	CGN	FNDC5	PAR4
轻度	26	50.22±8.12	58.86±9.29	1.16±0.19
中度	35	67.67±9.24	45.03±7.30	1.78±0.28
中重度	22	82.77±10.83	30.31±5.37	2.42±0.39
重度	20	118.62±15.05	14.01±2.63	3.33±0.51
F 值		165.761	179.691	166.107
P 值		<0.001	<0.001	<0.001

2.3 不同预后亚组血清 CGN、FNDC5、PAR4 水平比较 与 NVCI 亚组比较, VCI 亚组血清 CGN、PAR4 水平升高,血清 FNDC5 水平下降($P<0.01$),见表 4。

表 4 NVCI 亚组和 VCI 亚组 IS 患者血清 CGN、FNDC5、PAR4 水平比较 ($\bar{x}\pm s$, ng/L)

Tab.4 Comparison of serum CGN, FNDC5 and PAR4 levels in NVCI subgroup and VCI subgroup

组别	例数	CGN	FNDC5	PAR4
NVCI 亚组	71	71.31±10.42	42.65±7.37	1.90±0.32
VCI 亚组	32	87.64±11.25	32.04±5.39	2.42±0.38
t 值		7.180	7.303	7.193
P 值		<0.001	<0.001	<0.001

2.4 不同血清 CGN、FNDC5、PAR4 水平对 IS 患者并发 VCI 的危险度 以 IS 患者血清 CGN、FNDC5、PAR4 水平均数为界,分为高、低水平组,对 VCI 作相对危险度分析。分析结果表明,血清 CGN 高水平、FNDC5 高水平、PAR4 高水平的 IS 患者发生 VCI 的风险分别是血清 CGN 低水平、FNDC5 低水平、PAR4 低水平 IS 患者的 1.947 倍、0.463 倍、2.506 倍,见表 5。

2.5 血清 CGN、FNDC5、PAR4 水平对 IS 患者并发 VCI 的预测价值 绘制血清 CGN、FNDC5、PAR4 水平预测 IS 患者并发 VCI 价值的 ROC 曲线,并计算曲线

表 5 不同血清 CGN、FNDC5、PAR4 水平对 IS 患者并发 VCI 的相对危险度分析

Tab.5 Relative risk analysis of VCI occurrence in IS patients based on different serum levels of CGN, FNDC5 and PAR4

指标		NVCI 亚组($n=71$)	VCI 亚组($n=32$)	相对危险度	95%CI	χ^2 值	P 值
CGN	高水平	30	21	1.947	1.048~3.614	4.820	0.028
	低水平	41	11				
FNDC5	高水平	41	10	0.463	0.244~0.879	6.195	0.013
	低水平	30	22				
PAR4	高水平	29	23	2.506	1.287~4.883	8.496	0.004
	低水平	42	9				

下面积(AUC) 结果显示: 血清 CGN、FNDC5、PAR4 单独及三者联合预测 IS 患者并发 VCI 的 AUC 分别为 0.848、0.850、0.856、0.921 ,三者联合预测 IS 患者并发 VCI 的 AUC 大于各指标单独预测($Z/P=2.264/0.024$ 、 $2.763/0.010$ 、 $2.521/0.015$) ,见表 6、图 1。

表 6 血清 CGN、FNDC5、PAR4 水平对 IS 患者并发 VCI 的预测价值

Tab.6 Comparison of the value of serum CGN , FNDC5 , and PAR4 in predicting the occurrence of VCI in IS patients

指 标	截断值	AUC	95%CI	敏感度	特异度	约登指数
CGN	78.61 ng/L	0.848	0.764~0.911	0.781	0.817	0.598
FNDC5	35.97 ng/L	0.850	0.766~0.913	0.781	0.817	0.598
PAR4	2.16 ng/L	0.856	0.773~0.918	0.750	0.831	0.581
三者联合		0.921	0.851~0.965	0.969	0.789	0.758

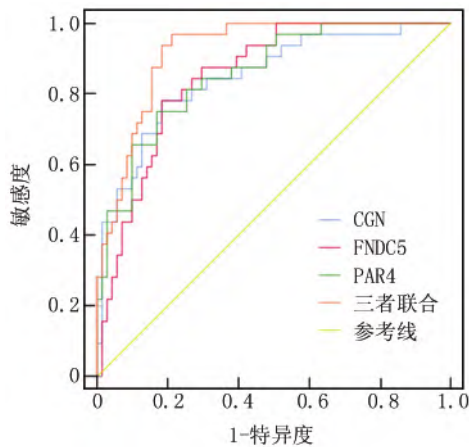


图 1 血清 CGN、FNDC5、PAR4 水平预测 IS 患者并发 VCI 价值的 ROC 曲线

Fig.1 ROC curve for the value of serum CGN , FNDC5 , and PAR4 in predicting the occurrence of VCI in IS patients

3 讨论

VCI 是指脑血管疾病相关的认知障碍 ,导致 VCI 的血管损伤类型包括隐匿性、渐进性的微血管病理变化积累以及单一或双重临床卒中事件对认知相关脑结构的损伤^[8]。由于脑组织供血障碍 ,IS 患者容易出现脑损伤和认知功能障碍 ,评估此类患者的病情及预后具有较大意义^[9]。

CGN 存在于紧密连接(TJ)中 ,是脊椎动物上皮和内皮细胞顶端连接复合体的关键组成部分 ,可与肌动蛋白相互作用 ,调节鸟苷三磷酸(GTP)酶的活性和基因表达 ,也可调控屏障功能和多种病理过程^[10]。有研究证明 ,自闭症谱系障碍(ASD)患者血清 CGN 水平明显高于健康对照者 ,且与 ASD 症状严重程度存在关

系^[11]。本研究结果证实 IS 患者血清 CGN 水平显著升高 ,且与病情程度和 VCI 有关 ,推测 CGN 的异常高表达可能干扰神经细胞的代谢 ,影响血脑屏障生理功能 ,进而对患者的认知能力产生影响。

FNDC5(Irisin) 是一种能够引起脂肪组织变化并激活产热的分子 ,通过增强能量消耗来上调解偶联蛋白 1(UCP1) 表达 ,将白色脂肪组织转化为棕色脂肪组织 ,参与改善葡萄糖耐受性和减轻胰岛素抵抗。近期研究表明 ,FNDC5 在中枢神经系统中发挥有益作用 ,能够激活大脑组织中的 Akt 和 ERK1/2 信号通路 ,调节神经发生、氧化应激、神经营养因子、炎症反应、衰老以及其他代谢状况^[12]。FNDC5 过表达的骨髓间质干细胞外泌体鸢尾素通过抑制 YAP/EGR1/酰基辅酶 A 合成酶长链家族成员 4(ACSL4) 介导的铁凋亡而改善 IS ,为探索 IS 治疗提供了新策略^[13]。结合本研究数据 ,推测 FNDC5 可能在 IS 中通过 YAP/EGR1/ACSL4 通路抑制铁凋亡 ,进而发挥保护作用。动物实验证实 ,FNDC5 基因敲除小鼠会损害运动功能 ,出现认知缺陷和神经病理反应^[14]。在神经炎症反应小鼠中 ,给予 FNDC5 可透过血脑屏障 ,靶向小胶质整合素 $\alpha V\beta 5$ 受体 ,激活 STAT6 ,诱导小胶质细胞分化 M2 表型 ,改善小鼠的免疫微环境和认知功能障碍行为^[15]。老年急性脑梗死患者血清 FNDC5 水平下降与神经功能缺损密切相关^[16]。血清 FNDC5 水平越低的 IS 患者越容易发生 VCI ,提示 FNDC5 可能促进神经保护因子的表达和脑内皮细胞活性 ,减少神经元凋亡和脑血流灌注 ,过低的 FNDC5 可能引起 M1 型小胶质细胞过度激活 ,加重神经炎症反应和认知障碍。

PAR4(基因 F2RL3) 属于 G 蛋白偶联受体(GPCR) 家族 ,被凝血酶等蛋白酶切割后暴露新表位 ,触发细胞内信号传导。PAR4 是抗血小板药物中的关键靶点 ,PAR4 拮抗剂可以通过作用于血小板激活的晚期扩散阶段来防止血栓生长 ,可降低心脏病发作和卒中血栓并发症的风险^[17]。高表达 PAR4 的小鼠血小板活化和血小板-中性粒细胞相互作用增强 ,卒中预后较差 ,阻断 PAR4 的表达可以改善卒中预后^[18]。与此同时 ,PAR4 也可以诱导脑水肿、血脑屏障破坏、神经炎症反应及神经元死亡 ,并介导凝血酶的血管外效应和细胞间相互作用 ,促进 IS 和出血性卒中后的脑病理进展^[19]。由此推测 ,血小板表面的 PAR4 可能被凝血酶激活 ,使血小板持续活化并促进聚集 ,形成血栓堵塞脑血管 ;同时 ,PAR4 激活可能促进免疫细胞募集和炎症因子释放 ,加重脑组织损伤。

CGN 可以维持血管内皮紧密连接完整性 ,其高表达可能导致血脑屏障渗漏 ,加重神经炎症反应和认知

损伤; FNDC5 有助于促进神经营养因子的释放,抑制 M1 小胶质细胞活化,其低表达可能增加脑梗死体积,影响突触可塑性和认知功能; PAR4 可以激活血小板血栓形成,触发炎症反应,高水平 PAR4 可能加剧血栓负荷和神经炎症反应,增加认知障碍风险。CGN、FNDC5、PAR4 三者可能在血脑屏障破坏与修复、神经炎症反应以及认知功能的调控方面相互作用,CGN 对血脑屏障的作用影响 FNDC5 的跨屏障转运并间接调节其水平, FNDC5 可抑制 PAR4 介导的血小板聚集及促炎因子释放, PAR4 通过炎症通路下调 CGN 的紧密连接功能。进一步研究发现, CGN、FNDC5、PAR4 的异常表达是 IS 患者并发 VCI 的危险因素,三者联合检测可以大大提高预测 VCI 的效能和敏感度,可以作为辅助预测指标。本研究还有不足之处,因试验只采集临床数据,并未做病理机制的详细讨论,未来可以探索使用 PAR4 抑制剂减少血栓和炎症反应、上调 FNDC5 基因以增强神经保护、靶向 CGN 以作为紧密连接稳定剂改善血脑屏障功能,更深层面挖掘 CGN、FNDC5、PAR4 的临床价值。

4 结 论

综上所述, IS 患者血清 CGN、PAR4 水平升高, FNDC5 水平降低,均与病情程度相关,这提示 CGN、PAR4、FNDC5 可作为反映 IS 病情严重程度的潜在标志物,且三者联合对 IS 并发 VCI 有一定的预测价值。本研究首次系统揭示了血清 CGN、FNDC5、PAR4 与 IS 病情及 VCI 的相关性,为临床早期识别高危患者、评估病情及预后提供了便捷的血清学指标。未来可进一步开展大样本、多中心研究,验证这些指标的临床应用价值,探索通过调节 FNDC5 水平、抑制 PAR4 通路等方式,改善 IS 患者预后及预防 VCI 的可行性。

利益冲突: 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

郭改艳: 设计研究方案, 实施研究过程, 论文撰写; 刘静: 实施研究过程, 资料搜集整理, 论文撰写; 师强: 进行统计学分析, 论文修改; 贾蕾: 提出研究思路, 分析试验数据, 论文审核

参考文献

[1] Zhao Y, Zhang X, Chen X, et al. Neuronal injuries in cerebral infarction and ischemic stroke: From mechanisms to treatment (Review) [J]. *Int J Mol Med*, 2022, 49(2): 15. DOI: 10.3892/ijmm.2021.5097.

[2] Rundek T, Tolea M, Ariko T, et al. Vascular cognitive impairment (VCI) [J]. *Neurotherapeutics*, 2022, 19(1): 68-88. DOI: 10.1007/s13311-021-01035-3.

[3] 朱贤龙, 明圆圆, 申潇竹, 等. HBGH 患者血清 CGN、SDC-1 水平与病情及疾病转归的关系 [J]. *国际检验医学杂志*, 2024, 45(10): 1238-1242. DOI: 10.16446/j.cnki.1005-5509.2025.06.017.

[4] 蒋继浩, 贾书娟, 王梅波. 高血压脑出血患者血清轴突导向因子 1、III 型纤维连接蛋白域蛋白 5、粒细胞巨噬细胞集落刺激因子

水平的变化及对临床预后的预测价值 [J]. *慢性病学杂志*, 2025(6): 908-911, 915. DOI: 10.16440/J.CNKI.1674-8166.2025.06.29.

[5] Winfree RL, Erreger K, Phillips J, et al. Elevated protease-activated receptor 4 (PAR4) gene expression in Alzheimer's disease predicts cognitive decline [J]. *Neurobiol Aging*, 2024, 140: 93-101. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2024.03.009.

[6] El Husseini N, Katzan IL, Rost NS, et al. Cognitive impairment after ischemic and hemorrhagic stroke: A scientific statement From the American Heart Association/American Stroke Association [J]. *Stroke*, 2023, 54(6): 272-291. DOI: 10.1161/STR.0000000000000398.

[7] 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. 中国急性缺血性卒中诊治指南 2023 [J]. *中华神经科杂志*, 2024, 57(6): 523-559. DOI: 10.3760/cma.j.cn113694-20240315-00156.

[8] 张永慧, 孙咏捷, 郝喜娃, 等. 血清 FAM19A5、IL-34 在血管性认知障碍患者中的表达及临床意义 [J]. *疑难病杂志*, 2024, 23(9): 1060-1064, 1069. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2024.09.007.

[9] Su Y, Long Y, Xie K. Cingulin family: Structure, function and clinical significance [J]. *Life Sci*, 2024, 341: 122504. DOI: 10.1016/j.lfs.2024.122504.

[10] Artik A, Isik U, Gündüz BÖ, et al. Serum Cingulin levels are increased in children with autism spectrum disorder [J]. *Int J Dev Disabil*, 2023, 69(5): 762-766. DOI: 10.1080/13668250.2023.2212277.

[11] Parvathy S, Basu B, Surya S, et al. TLX3 regulates CGN progenitor proliferation during cerebellum development and its dysfunction can lead to autism [J]. *iScience*, 2024, 27(12): 111260. DOI: 10.1016/j.isci.2024.111260.

[12] Zhang QX, Zhang LJ, Zhao N, et al. Irisin in ischemic stroke, Alzheimer's disease and depression: A narrative review [J]. *Brain Res*, 2024, 1845: 149192. DOI: 10.1016/j.brainres.2024.149192.

[13] Fang C, Huang L, Gu J, et al. Exosomal irisin from FNDC5-engineered BMSCs improves ischemic stroke via inhibiting YAP/EGR1/ACSL4-mediated ferroptosis [J]. *Exp Neurol*, 2025, 387: 115172. DOI: 10.1016/j.expneurol.2025.115172.

[14] Islam MR, Valaris S, Young MF, et al. Exercise hormone irisin is a critical regulator of cognitive function [J]. *Nat Metab*, 2021, 3(8): 1058-1070. DOI: 10.1038/s42255-021-00424-5.

[15] Wang J, Gao S, Fu S, et al. Irisin reprograms microglia through activation of STAT6 and prevents cognitive dysfunction after surgery in mice [J]. *Brain Behav Immun*, 2025, 125: 68-91. DOI: 10.1016/j.bbi.2024.12.010.

[16] 韩晓韵, 暴茜茜, 李艳, 等. 血清 P2X7R、FNDC5 水平与老年急性脑梗死患者静脉溶栓后神经功能转归的关系 [J]. *国际检验医学杂志*, 2025, 46(24): 3009-3015.

[17] Liu S, Li S, Yuan D, et al. Protease activated receptor 4 (PAR4) antagonists: Research progress on small molecules in the field of antiplatelet agents [J]. *Eur J Med Chem*, 2021, 209: 112893. DOI: 10.1016/j.ejmech.2021.112893.

[18] Denorme F, Armstrong ND, Stoller ML, et al. The predominant PAR4 variant in individuals of African ancestry worsens murine and human stroke outcomes [J]. *J Clin Invest*, 2023, 133(18): 169608. DOI: 10.1172/JCI169608.

[19] Ye F, Garton HJL, Hua Y, et al. The role of thrombin in brain injury after hemorrhagic and ischemic stroke [J]. *Transl Stroke Res*, 2021, 12(3): 496-511. DOI: 10.1007/s12975-021-00934-4.

(收稿日期: 2025-12-23)