

· 论著 ·

# IGF-1 和 FGF-9 在青少年双相抑郁和单相抑郁患者中的表达及临床预测价值

马偲娜 刘雨佳 战歌

150056 哈尔滨市第一专科医院九疗科(马偲娜), 三疗科(战歌); 150028 首都医科大学附属北京儿童医院黑龙江医院 哈尔滨医科大学附属第六医院精神心理科(刘雨佳)

通信作者: 马偲娜, Email: chinalunwen666@126.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2024.04.001

**【摘要】目的** 探讨血清胰岛素样生长因子-1(IGF-1)和成纤维细胞生长因子9(FGF-9)鉴别诊断青少年双相抑郁和单相抑郁的价值。**方法** 选取2022年9月—2023年9月在哈尔滨市第一专科医院门诊就诊或住院治疗的50例青少年单相抑郁患者为单相抑郁组, 50例青少年双相抑郁患者为双相抑郁组。同期选取在哈尔滨医科大学附属第一医院体检中心进行健康体检的50名健康青少年为对照组。采集每组受试者血清IGF-1、FGF-9水平和炎症因子白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子 $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)水平。采用24项汉密尔顿抑郁量表(HAMD-24)评估抑郁严重程度。采用Spearman相关分析单相抑郁和双相抑郁组患者血清IGF-1、FGF-9水平与炎症因子、HAMD-24评分的相关性。分析血清IGF-1、FGF-9水平诊断青少年单相抑郁和双相抑郁的受试者工作特征(ROC)曲线下面积(AUC)。**结果** 双相抑郁组血清IGF-1、FGF-9、IL-6水平高于单相抑郁组和对照组, 单相抑郁组血清FGF-9水平高于对照组, 双相抑郁组和单相抑郁组血清TNF- $\alpha$ 水平高于对照组, 差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$ )。3组受试者血清MCP-1水平比较, 差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。单相抑郁组及双相抑郁组患者血清IGF-1、FGF-9水平均与IL-6水平及HAMD-24评分呈正相关( $r=0.354 \sim 0.730$ ;  $P < 0.05$ )。FGF-9诊断青少年单相抑郁的AUC为0.672, 敏感度为46%, 特异度为98%。IGF-1、FGF-9诊断青少年双相抑郁的AUC分别为0.711、0.792, 敏感度分别为40%、58%, 特异度分别为80%、98%; 两者联合诊断青少年双相抑郁的AUC为0.805。**结论** IGF-1可能是区别双相抑郁和单相抑郁的预测因子, FGF-9对于诊断双相抑郁和单相抑郁均有意义, FGF-9联合IGF-1对诊断青少年双相抑郁有较高的临床价值。

**【关键词】** 青少年; 双相抑郁; 单相抑郁; FGF-9; IGF-1

## A study on the expression of IGF-1 and FGF-9 in adolescent bipolar depression and unipolar depression and their clinical predictive value

Ma Sina, Liu Yujia, Zhan Ge  
The Ninth Treatment Department, Harbin First Specialized Hospital, Harbin 150056, China (Ma SN); the Third Treatment Department, Harbin First Specialized Hospital, Harbin 150056, China (Zhan G); Psychiatry Department, Jiangnan Branch of the Sixth Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Beijing Children's Hospital Affiliated to Capital Medical University Heilongjiang Hospital, Harbin 150028, China (Liu YJ)  
Corresponding author: Ma Sina, Email: chinalunwen666@126.com

**【Abstract】Objective** To explore the value of serum insulin like growth factor 1 (IGF-1) and fibroblast growth factor 9 (FGF-9) in differential diagnosis of bipolar depression and unipolar depression in adolescents. **Methods** From September 2022 to September 2023, a total of 50 adolescent patients with unipolar depression who received outpatient or inpatient treatment at Harbin First Specialized Hospital were selected as the unipolar depression group, while 50 adolescent patients with bipolar depression as the bipolar depression group. During the same period, 50 healthy adolescents who underwent health examinations at the Physical Examination Center of the First Affiliated Hospital of Harbin Medical University were selected as the control group. The levels of serum IGF-1, FGF-9, interleukin-6 (IL-6) and tumor necrosis factor  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) and monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) were measured in each group. The 24-items of Hamilton Depression Scale (HAMD-24) was used to assess the severity of depression. Spearman correlation analysis was used to investigate the correlation

between serum IGF-1 and FGF-9 levels, inflammatory factors, and HAMD-24 scores in patients with unipolar and bipolar depression. The area under the curve (AUC) of receiver operating characteristic (ROC) of serum IGF-1 and FGF-9 levels in diagnosing unipolar and bipolar depression in adolescents were analyzed. **Results** The serum levels of IGF-1, FGF-9, and IL-6 in the bipolar depression group were higher than those in the unipolar depression group and control group. The serum FGF-9 levels in the unipolar depression group were higher than those in the control group. Serum TNF- $\alpha$  levels in bipolar depression group and unipolar depression group were higher than those in the control group. The differences of the above were all statistically significant ( $P < 0.05$ ). There was no statistically significant difference in serum MCP-1 levels among the three groups of subjects ( $P > 0.05$ ). The serum IGF-1 and FGF-9 levels were positively correlated with IL-6 and HAMD-24 scores in patients with unipolar depression and bipolar depression ( $r=0.354$  to  $0.730$ ;  $P < 0.05$ ). The AUC of FGF-9 in diagnosing unipolar depression in adolescents was 0.672, with a sensitivity of 46% and a specificity of 98%. The AUC of IGF-1 and FGF-9 in diagnosing bipolar depression in adolescents were 0.711 and 0.792, respectively, with sensitivity of 40% and 58%, specificity of 80% and 98%, respectively. The AUC for the combined diagnosis of bipolar depression in adolescents by IGF-1 and FGF-9 was 0.805. **Conclusions** IGF-1 may be a predictive factor for distinguishing between bipolar depression and unipolar depression. FGF-9 has implications for the diagnosis of bipolar depression and unipolar depression, and the combination of FGF-9 and IGF-1 has high clinical value in diagnosing adolescent bipolar depression.

**【Key words】** Adolescents; Bipolar depression; Unipolar depression; FGF-9; IGF-1

心境障碍是一组以持久而显著的心境或情感改变为主要特征的精神障碍,包括抑郁障碍和双相情感障碍。青少年抑郁障碍和双相情感障碍的临床症状不典型,且抑郁常为双相情感障碍就诊时的主要情绪状态,导致青少年患者的症状识别存在一定困难<sup>[1]</sup>,容易出现误诊情况<sup>[2]</sup>,影响治疗方案的选择、疗效和预后。因此,仅依靠临床症状、心理测量等评估作为诊断依据具有一定的局限性,需探索对两者鉴别更为客观的生物学标志物。血清胰岛素样生长因子-1(insulin-like growth factor 1, IGF-1)和成纤维细胞生长因子9(fibroblast growth factor 9, FGF-9)不仅可反映患者神经元损害程度,还可作为抑郁障碍疗效评估和预后评价的重要指标<sup>[3-4]</sup>。目前,国内少见有关 IGF-1、FGF-9 与青少年抑郁障碍和双相情感障碍的研究。本研究通过测定血清中 IGF-1 和 FGF-9 水平,探讨其在青少年双相抑郁与单相抑郁患者中的差异及与炎症指标的相关性,讨论 IGF-1 和 FGF-9 是否可能成为青少年双相抑郁与单相抑郁鉴别的生物标志物,为临床诊治提供参考依据。

## 对象与方法

### 一、研究对象

选取 2022 年 9 月—2023 年 9 月在哈尔滨市第一专科医院门诊就诊或住院治疗的 100 例青少年单相抑郁和双相抑郁患者为研究对象。所有患者均经简明国际神经精神障碍访谈检查(MINI)中文版 5.0.0 结构化临床会晤<sup>[5]</sup>。纳入标准:(1)符合 DSM-5 重性抑郁障碍、双相 I 型障碍目前为重性抑郁发作或双相 II 型障碍目前为重性抑郁发作的诊断标准<sup>[6]</sup>;

(2)年龄 12~18 岁,小学以上文化程度;(3)HAMD-24 总分 > 20 分<sup>[7]</sup>, Young 躁狂量表(Young Mania Rating Scale, YMRS)总分 < 6 分<sup>[8]</sup>;(4)处于疾病急性期,未接受过系统的抗抑郁药物治疗、电抽搐治疗。排除标准:(1)其他精神疾病史;(2)伴有其他重大躯体疾病史;(3)家族遗传疾病。根据 DSM-5,符合重性抑郁障碍诊断的患者纳入单相抑郁组,符合双相 I 型障碍目前为重性抑郁发作或双相 II 型障碍目前为重性抑郁发作诊断的患者纳入双相抑郁组,每组 50 例。

选取同期在哈尔滨医科大学附属第一医院体检中心进行健康体检的 50 名健康青少年为对照组。纳入标准:(1)年龄 12~18 岁,小学以上文化程度;(2)经 MINI 中文版 5.0.0 结构化临床会晤,不符合 DSM-5 任一精神疾病诊断标准;(3)HAMD-24 总分 < 8 分、YMRS 总分 < 6 分;(4)无精神疾病史及家族史,无神经系统及躯体疾病。本研究已通过哈尔滨市第一专科医院伦理委员会审批(批件号:IRB2022-025),所有受试者自愿参与本研究,其家属签署知情同意书。

### 二、方法

1. 血清学指标测定:所有受试者于清晨空腹静脉取血,取血前休息 15 min,抽取肘静脉血 3~5 ml,置于抗凝试管内充分混匀,4℃下 2 500 r/min 离心 20 min 后取血清,置于 -70℃ 冰箱保存待测。采用 ELISA 法测定血清 IGF-1、FGF-9、IL-6、TNF- $\alpha$  和单核细胞趋化蛋白-1(monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1)水平。

2. 收集一般资料:包括所有受试者的性别、年龄、家庭居住地、家庭年收入、是否是独生子女、文化程度、HAMD-24 评分,两组患者的首发年龄。

3. 统计学方法: 采用SPSS 23.0统计学软件进行数据处理与分析。采用Kolmogorov-Smirnov法进行正态分布检验, 符合正态分布的计量资料以均数 ± 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示, 多组间比较采用单因素方差分析, 事后两两比较采用LSD-*t*检验; 不符合正态分布的计量资料用中位数和四分位数[ $M(P_{25}, P_{75})$ ]表示, 两组间比较采用Mann-Whitney *U*法, 多组间比较采用Kruskal-Wallis *H*法。计数资料采用频数、百分数(%)表示, 组间比较采用 $\chi^2$ 检验。采用Spearman相关分析单相抑郁和双相抑郁组患者血清IGF-1、FGF-9水平与炎症因子、HAMD-24评分的相关性。采用受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线分析血清IGF-1、FGF-9水平诊断单相抑郁和双相抑郁的价值。双侧检验,  $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

### 结 果

1. 3组受试者一般资料比较: 3组受试者性别、家庭居住地、家庭年收入、是否是独生子女、文化程度、年龄比较, 差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$ )。两组患者HAMD-24评分高于对照组, 差异有统计学

意义( $P < 0.05$ ); 两组患者首发年龄、HAMD-24评分比较, 差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表1。

2. 3组受试者血清IGF-1、FGF-9及炎症因子水平比较: 3组受试者血清IGF-1、FGF-9、IL-6、TNF- $\alpha$ 水平比较, 差异均有统计学意义(均 $P < 0.01$ )。双相抑郁组血清IGF-1、FGF-9、IL-6水平高于单相抑郁组和对照组, 单相抑郁组血清FGF-9水平高于对照组, 双相抑郁组和单相抑郁组血清TNF- $\alpha$ 水平高于对照组, 差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$ )。3组受试者血清MCP-1水平比较, 差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表2。

3. 单相抑郁组与双相抑郁组患者血清IGF-1、FGF-9与炎症因子、HAMD-24评分的相关性: 单相抑郁组及双相抑郁组患者血清IGF-1、FGF-9水平均与IL-6及HAMD-24评分呈正相关( $P < 0.05$ ), 见表3。

4. IGF-1、FGF-9诊断单相抑郁及双相抑郁的ROC曲线: FGF-9诊断单相抑郁的ROC曲线下面积(area under curve, *AUC*)为0.672, 敏感度为46%, 特异度为98%, 见表4和图1。IGF-1、FGF-9诊断双相抑郁的*AUC*分别为0.711、0.792, 敏感度分别为40%、58%, 特异度分别为80%、98%, 两者联合诊断的*AUC*为0.805。见表5及图2。

表1 3组受试者一般资料比较

组别	例数	性别[例(%)]		家庭居住地[例(%)]		家庭年收入[例(%)]		
		男	女	城市	农村	< 5万	5 ~ 10万	> 10万
单相抑郁组	50	14(28)	36(72)	33(66)	17(34)	5(10)	21(42)	24(48)
双相抑郁组	50	18(36)	32(64)	28(56)	22(44)	4(8)	22(44)	24(48)
对照组	50	22(44)	28(56)	34(68)	16(32)	10(20)	15(30)	25(50)
$\chi^2$ 值		2.778		1.780		4.773		
<i>P</i> 值		0.249		0.411		0.311		

组别	例数	独生子女[例(%)]		文化程度[例(%)]		年龄	首发年龄	HAMD-24评分
		是	否	初中	高中	[岁, $M(P_{25}, P_{75})$ ]	[岁, $M(P_{25}, P_{75})$ ]	(分, $\bar{x} \pm s$ )
单相抑郁组	50	34(68)	16(32)	35(70)	15(30)	15(13.00, 16.00)	12(12.00, 14.00)	30.68 ± 6.94
双相抑郁组	50	25(50)	25(50)	38(76)	12(24)	14(13.00, 16.00)	12(11.00, 13.25)	32.34 ± 7.78
对照组	50	34(68)	16(32)	28(56)	22(44)	14(12.75, 16.00)	-	4.12 ± 2.40
$\chi^2/Z/F$ 值		4.584		4.789		2.602	-1.753	328.806
<i>P</i> 值		0.101		0.091		0.272	0.080	< 0.001

注: - 无数据; HAMD-24 24项汉密尔顿抑郁量表

表2 3组受试者血清IGF-1、FGF-9及炎症因子水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	IGF-1(ng/ml)	FGF-9(ng/ml)	IL-6(pg/ml)	TNF- $\alpha$ (pg/ml)	MCP-1( $\mu$ g/ml)
对照组	50	145.35 ± 84.92	180.63 ± 12.95	0.43 ± 0.22	2.08 ± 1.27	0.21 ± 0.11
单相抑郁组	50	162.71 ± 92.00	197.25 ± 29.74 <sup>a</sup>	1.80 ± 0.95	3.20 ± 1.48 <sup>a</sup>	0.25 ± 0.13
双相抑郁组	50	231.54 ± 119.29 <sup>ab</sup>	207.09 ± 26.09 <sup>ab</sup>	2.51 ± 1.61 <sup>ab</sup>	3.40 ± 2.07 <sup>a</sup>	0.27 ± 0.17
<i>F</i> 值		10.423	15.478	47.215	9.373	2.510
<i>P</i> 值		< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	0.085

注: <sup>a</sup> 与对照组比较,  $P < 0.01$ ; <sup>b</sup> 与单相抑郁组比较,  $P < 0.01$ ; IGF-1 胰岛素样生长因子-1; FGF-9 成纤维细胞生长因子9; IL-6 白细胞介素-6; TNF- $\alpha$  肿瘤坏死因子 $\alpha$ ; MCP-1 单核细胞趋化蛋白-1

表3 两组患者血清 IGF-1、FGF-9 与炎症因子、HAMD-24 评分的相关性

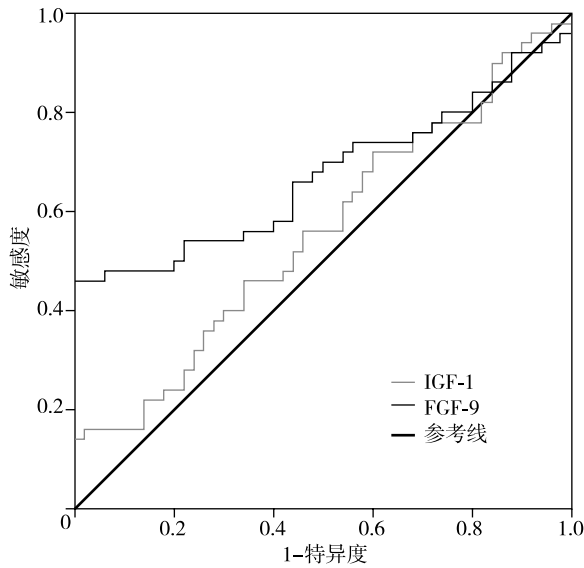
组别	变量	IL-6		TNF- $\alpha$		HAMD-24 评分	
		r 值	P 值	r 值	P 值	r 值	P 值
单相抑郁组	IGF-1	0.555	<0.001	-0.151	0.295	0.730	<0.001
	FGF-9	0.369	0.008	-0.199	0.166	0.392	0.005
双相抑郁组	IGF-1	0.609	<0.001	0.226	0.115	0.654	<0.001
	FGF-9	0.354	0.012	0.091	0.530	0.424	0.002

注: IGF-1 胰岛素样生长因子-1; FGF-9 成纤维细胞生长因子9; HAMD-24 24项汉密尔顿抑郁量表; IL-6 白细胞介素-6; TNF- $\alpha$  肿瘤坏死因子  $\alpha$

表4 IGF-1、FGF-9诊断单相抑郁的ROC曲线

指标	截断值	AUC	敏感度 (%)	特异度 (%)	95%CI	P 值
IGF-1	285.640	0.557	14	96	0.444 ~ 0.670	0.324
FGF-9	200.565	0.672	46	98	0.562 ~ 0.781	0.003

注: IGF-1 胰岛素样生长因子-1; FGF-9 成纤维细胞生长因子9; ROC 受试者工作特征; AUC 曲线下面积



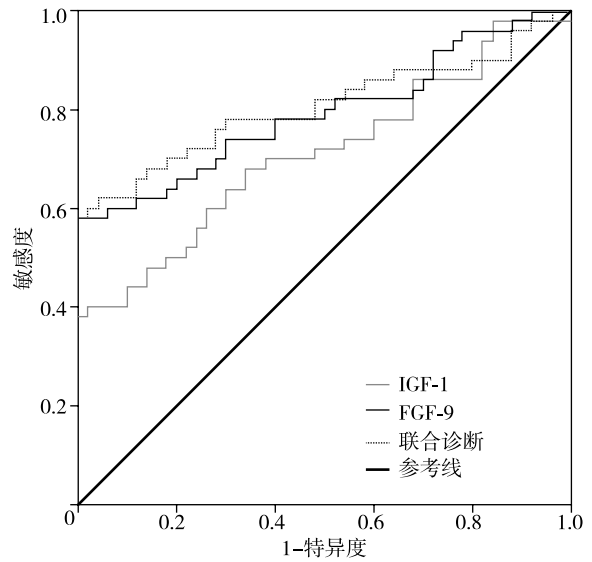
注: IGF-1 胰岛素样生长因子-1; FGF-9 成纤维细胞生长因子9; ROC 受试者工作特征

图1 IGF-1、FGF-9诊断单相抑郁的ROC曲线

表5 IGF-1、FGF-9诊断双相抑郁的ROC曲线

指标	截断值	AUC	敏感度 (%)	特异度 (%)	95%CI	P 值
IGF-1	282.825	0.711	40	80	0.609 ~ 0.813	<0.001
FGF-9	200.735	0.792	58	98	0.702 ~ 0.883	<0.001
预测概率	-	0.805	-	-	0.714 ~ 0.896	<0.001

注: IGF-1 胰岛素样生长因子-1; FGF-9 成纤维细胞生长因子9; ROC 受试者工作特征; AUC 曲线下面积; - 无数据



注: IGF-1 胰岛素样生长因子-1; FGF-9 成纤维细胞生长因子9; ROC 受试者工作特征

图2 IGF-1、FGF-9诊断双相抑郁的ROC曲线

### 讨论

本研究探讨青少年单相抑郁和双相抑郁可能的生物学标志物, 对患者进行了血清学指标检测, 结果显示 FGF-9 对于诊断双相抑郁和单相抑郁均有提示意义, IGF-1 可能是区别单相和双相抑郁的预测因子, FGF-9 联合 IGF-1 对诊断青少年双相抑郁有较高的临床价值。

本研究结果显示, 双相抑郁组和单相抑郁组血清 FGF-9 水平高于对照组。FGF-9 是一种成纤维细胞生长因子, 对神经系统发育和维持功能具有重

要作用。临床研究表明, 重性抑郁障碍患者海马中 FGF-9 表达水平增加<sup>[9]</sup>。采用慢性社会压力构建的抑郁模型大鼠的海马 FGF-9 水平增加, 侧脑室内给予 FGF-9 后增加了模型大鼠的焦虑和抑郁样行为, 提示抑制海马 FGF-9 可能是治疗焦虑和抑郁的一种治疗方法<sup>[10]</sup>。另有研究发现重性抑郁障碍患者前扣带和背外侧前额叶皮质的 FGF-9 水平升高, 重性抑郁障碍患者的 FGF 信号传导受到明显干扰<sup>[11]</sup>。FGF-9 在神经系统损伤中已被证明具有间接作用,

其通过启动复杂的星形细胞反应损害髓鞘再形成<sup>[12]</sup>。FGF-9在体内的过表达可以导致神经元的快速丧失,引起灰质慢性病变,伴有神经轴突减少和髓鞘丢失<sup>[13]</sup>。这也是抑郁障碍患者FGF-9水平升高的可能机制。然而,一些研究得出了不一致的结果。相关研究显示,FGF-9可增加焦虑和抑郁样行为<sup>[14]</sup>。分析可能原因,各研究间存在样本异质性,不同研究中使用的样本具有不同的特征和临床表现,病程、是否用药等均可导致结果的不一致。其次,研究设计和方法的差异(如横断面研究、随访研究等)也可能是导致结果不一致的重要原因。

本研究结果显示,双相抑郁组患者血清IGF-1水平高于单相抑郁组和对照组。既往研究表明,IGF-1在抑郁障碍患者中普遍升高<sup>[15]</sup>,双相情感障碍患者IGF-1表达水平也升高<sup>[16]</sup>。IGF-1主要在肝脏中合成,并在生长激素的控制下分泌到血液中。近年来,IGF-1与心境障碍之间的关系受到越来越多的关注<sup>[17]</sup>。IGF-1水平与神经发生、髓鞘形成、神经调控和突触发生有关<sup>[18]</sup>,而心境障碍患者的这些功能均有不同程度的受损。研究表明,脑脊液中IGF-1水平随抗抑郁治疗而变化<sup>[19]</sup>,IGF-1可以穿透血脑屏障,外周血IGF-1水平的增加在一定程度上反映脑脊液中IGF-1水平增加<sup>[20]</sup>。本研究结果显示,双相抑郁组患者血清IGF-1水平高于单相抑郁组患者,这可能是由于双相抑郁患者的髓鞘损伤程度更为严重,进而导致了血清IGF-1水平的增加<sup>[21]</sup>。本研究结果与分析血清IGF-1水平与抑郁障碍之间关系的研究结果相似,证实IGF-1在抑郁障碍和双相情感障碍中升高。但与其他研究不同的是,本研究分析了血清IGF-1水平在青少年双相抑郁和单相抑郁患者中的差异,这一点在其他研究中并未得到关注。总体而言,IGF-1与单相抑郁和双相抑郁存在关联,且血清IGF-1水平在单相抑郁和双相抑郁患者之间存在差异,有助于更好地理解这些疾病的生物学基础,并为未来的治疗方法提供一定的线索。

本研究结果显示,双相抑郁组和单相抑郁组血清FGF-9、TNF- $\alpha$ 水平高于对照组,双相抑郁组和单相抑郁组血清IGF-1、FGF-9水平与IL-6水平呈正相关。既往研究表明,外周血炎症因子与脑内炎症存在相关性,抑郁障碍患者外周血炎症因子水平与中枢炎症水平呈正相关<sup>[22]</sup>。相关研究表明,神经炎症受FGF信号调节,FGF-1、FGF-2和FGF-21具有抗炎功能,而FGF-9可诱导神经炎症<sup>[23]</sup>。此外,FGF-9

在神经损伤期间通过激活ERK1/2通路诱导促炎环境<sup>[24]</sup>,Lindner等<sup>[25]</sup>认为FGF-9会抑制髓鞘再形成和(或)上调促炎趋化因子的表达,从而加剧神经精神疾病的活动,与本研究结果相似。一项研究表明,外周血IGF-1在神经炎症和神经退行性变的条件下与中枢神经系统环境相互作用,其水平变化与炎症密切相关<sup>[26]</sup>,提示IGF-1和FGF-9与神经炎症密切相关。

本研究结果显示,单相抑郁组与双相抑郁患者血清IGF-1和FGF-9水平与HAMD-24评分呈正相关性。相关研究表明,采用中草药提取物鼠尾草酸治疗抑郁小鼠,可改善抑郁症状,其抑郁症状的减轻和海马组织FGF-9水平降低有关<sup>[27]</sup>;另一研究显示血清IGF-1水平与抑郁的严重程度和认知功能障碍相关<sup>[28]</sup>。提示IGF-1和FGF-9水平在一定程度上反映抑郁症状的严重程度,为本研究结果提供支持性依据。既往研究及本研究结果表明,双相抑郁和单相抑郁患者存在中枢神经系统损伤和免疫炎症,双相抑郁可能与更严重的髓鞘损伤有关,其间的调控机制复杂,值得深入研究。本研究结果还显示,联合检查血清IGF-1和FGF-9水平对诊断青少年双相抑郁具有一定作用。

本研究存在一定的局限性:(1)本研究为横断面研究,未进行随访调查,且样本量相对较小,需在今后的研究中进一步完善。(2)血清IGF-1及FGF-9水平虽在一定程度上可反映脑脊液水平变化,但不能完全代表脑内水平。(3)虽然本研究已经证实外周血中的炎症因子与中枢神经系统中的炎症反应之间存在一定程度的关联,然而这种关联并不意味着直接的因果关系,且本研究结果可能受到个体差异和其他潜在因素的影响。因此,仅通过外周血中的炎症因子变化来说明脑内炎症因子的变化存在一定局限性。若条件允许,应采集患者脑脊液以进一步研究并获得更准确的研究结果。

综上所述,FGF-9对于诊断青少年双相抑郁和单相抑郁均有提示意义,IGF-1可能是区别青少年双相抑郁和单相抑郁的预测因子,FGF-9联合IGF-1对诊断青少年双相抑郁有较高的临床价值,能够为进一步认识青少年双相抑郁和单相抑郁提供临床依据。

**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** 研究设计、论文修订为马偲娜,研究实施、资料收集为刘雨佳和战歌,论文撰写为马偲娜、刘雨佳、战歌,刘雨佳审校

## 参 考 文 献

- [ 1 ] 易利, 何燕玲. 单双相抑郁障碍鉴别及诊断研究进展 [ J ]. 神经疾病与精神卫生, 2018, 18(11): 775-778. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2018.11.005.
- Yi L, He YL. Advances in the identification and diagnosis of unipolar depression and bipolar depression [ J ]. Journal of Neuroscience and Mental Health, 2018, 18(11): 775-778.
- [ 2 ] Wang Z, Cao Y, Zhu Y, et al. Differences in demographic and clinical characteristics of patients with depressive vs. manic first episode of bipolar disorder [ J ]. Front Psychiatry, 2021, 12: 616415. DOI: 10.3389/fpsy.2021.616415.
- [ 3 ] 权京菊, 叶兰仙, 王有德, 等. 抑郁症患者的血清胰岛素样生长因子-1 浓度的观察 [ J ]. 中国神经精神疾病杂志, 2009, 35(7): 433-434. DOI: 10.3969/j.issn.1002-0152.2009.07.017.
- [ 4 ] Lee AG, Hagenauer M, Absher D, et al. Stress amplifies sex differences in primate prefrontal profiles of gene expression [ J ]. Biol Sex Differ, 2017, 8(1): 36. DOI: 10.1186/s13293-017-0157-3.
- [ 5 ] Ding S, Li X, Hua Y, et al. Risk factors for suicidal tendency in adult patients with epilepsy in China [ J ]. Epilepsy Behav, 2019, 97: 118-122. DOI: 10.1016/j.yebeh.2019.06.006.
- [ 6 ] Uher R, Payne JL, Pavlova B, et al. Major depressive disorder in DSM-5: implications for clinical practice and research of changes from DSM-IV [ J ]. Depress Anxiety, 2014, 31(6): 459-471. DOI: 10.1002/da.22217.
- [ 7 ] Hamilton M. A rating scale for depression [ J ]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1960, 23(1): 56-62. DOI: 10.1136/jnnp.23.1.56.
- [ 8 ] Young RC, Biggs JT, Ziegler VE, et al. A rating scale for mania: reliability, validity and sensitivity [ J ]. Br J Psychiatry, 1978, 133: 429-435. DOI: 10.1192/bjp.133.5.429.
- [ 9 ] Ornitz DM, Itoh N. New developments in the biology of fibroblast growth factors [ J ]. WIREs Mech Dis, 2022, 14(4): e1549. DOI: 10.1002/wsbm.1549.
- [ 10 ] Aurbach EL, Inui EG, Turner CA, et al. Fibroblast growth factor 9 is a novel modulator of negative affect [ J ]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2015, 112(38): 11953-11958. DOI: 10.1073/pnas.1510456112.
- [ 11 ] Evans SJ, Choudary PV, Neal CR, et al. Dysregulation of the fibroblast growth factor system in major depression [ J ]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2004, 101(43): 15506-15511. DOI: 10.1073/pnas.0406788101.
- [ 12 ] Klimaschewski L, Claus P. Fibroblast growth factor signalling in the diseased nervous system [ J ]. Mol Neurobiol, 2021, 58(8): 3884-3902. DOI: 10.1007/s12035-021-02367-0.
- [ 13 ] Thümmel K, Wrzoc C, Franz J, et al. Fibroblast growth factor 9 (FGF9)-mediated neurodegeneration: implications for progressive multiple sclerosis [ J ]. Neuropathol Appl Neurobiol, 2023, 49(5): e12935. DOI: 10.1111/nan.12935.
- [ 14 ] Deng Z, Deng S, Zhang MR, et al. Fibroblast growth factors in depression [ J ]. Front Pharmacol, 2019, 10: 60. DOI: 10.3389/fphar.2019.00060.
- [ 15 ] Carvalho AF, Solmi M, Sanches M, et al. Evidence-based umbrella review of 162 peripheral biomarkers for major mental disorders [ J ]. Transl Psychiatry, 2020, 10(1): 152. DOI: 10.1038/s41398-020-0835-5.
- [ 16 ] Liu X, Zhang T, He S, et al. Elevated serum levels of FGF-2, NGF and IGF-1 in patients with manic episode of bipolar disorder [ J ]. Psychiatry Res, 2014, 218(1/2): 54-60. DOI: 10.1016/j.psychres.2014.03.042.
- [ 17 ] Tu KY, Wu MK, Chen YW, et al. Significantly higher peripheral insulin-like growth factor-1 levels in patients with major depressive disorder or bipolar disorder than in healthy controls: a meta-analysis and review under guideline of PRISMA [ J ]. Medicine (Baltimore), 2016, 95(4): e2411. DOI: 10.1097/md.0000000000002411.
- [ 18 ] Zegarra-Valdivia JA, Pignatelli J, Nuñez A, et al. The role of insulin-like growth factor I in mechanisms of resilience and vulnerability to sporadic Alzheimer's disease [ J ]. Int J Mol Sci, 2023, 24(22). DOI: 10.3390/ijms242216440.
- [ 19 ] Schilling C, Blum WF, Heuser I, et al. Treatment with antidepressants increases insulin-like growth factor- I in cerebrospinal fluid [ J ]. J Clin Psychopharmacol, 2011, 31(3): 390-392. DOI: 10.1097/JCP.0b013e3182189d86.
- [ 20 ] Reinhardt RR, Bondy CA. Insulin-like growth factors cross the blood-brain barrier [ J ]. Endocrinology, 1994, 135(5): 1753-1761. DOI: 10.1210/endo.135.5.7525251.
- [ 21 ] Han KM, De Berardis D, Fornaro M, et al. Differentiating between bipolar and unipolar depression in functional and structural MRI studies [ J ]. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2019, 91: 20-27. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2018.03.022.
- [ 22 ] Guo B, Zhang M, Hao W, et al. Neuroinflammation mechanisms of neuromodulation therapies for anxiety and depression [ J ]. Transl Psychiatry, 2023, 13(1): 5. DOI: 10.1038/s41398-022-02297-y.
- [ 23 ] Miao G, Deen J, Struzeski JB, et al. Plasma lipidomic profile of depressive symptoms: a longitudinal study in a large sample of community-dwelling American Indians in the strong heart study [ J ]. Mol Psychiatry, 2023, 28(6): 2480-2489. DOI: 10.1038/s41380-023-01948-w.
- [ 24 ] Deng B, Lv W, Duan W, et al. FGF9 modulates Schwann cell myelination in developing nerves and induces a pro-inflammatory environment during injury [ J ]. J Cell Biochem, 2018, 119(10): 8643-8658. DOI: 10.1002/jcb.27105.
- [ 25 ] Lindner M, Thümmel K, Arthur A, et al. Fibroblast growth factor signalling in multiple sclerosis: inhibition of myelination and induction of pro-inflammatory environment by FGF9 [ J ]. Brain, 2015, 138(Pt 7): 1875-1893. DOI: 10.1093/brain/awv102.
- [ 26 ] Nuñez A, Zegarra-Valdivia J, Fernandez de Sevilla D, et al. The neurobiology of insulin-like growth factor I: From neuroprotection to modulation of brain states [ J ]. Mol Psychiatry, 2023, 28(8): 3220-3230. DOI: 10.1038/s41380-023-02136-6.
- [ 27 ] Zhai W, Zhang T, Jin Y, et al. The fibroblast growth factor system in cognitive disorders and dementia [ J ]. Front Neurosci, 2023, 17: 1136266. DOI: 10.3389/fnins.2023.1136266.
- [ 28 ] Shi X, Zheng J, Ma J, et al. Correlation between serum IGF-1 and EGF levels and neuropsychiatric and cognitive in Parkinson's disease patients [ J ]. Neurol Sci, 2023, 44(3): 881-887. DOI: 10.1007/s10072-022-06490-1.

(收稿日期: 2023-12-18)

(本文编辑: 郑圣洁)