

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2023.10.019

综 述

神经元特异性烯醇化酶在中枢神经系统损伤中的应用研究进展

齐洪武, 曾维俊, 刘岩松综述 赵彩霞审校

基金项目: 石家庄市科学技术研究与发展计划项目(201200753)

作者单位: 050082 石家庄, 中国人民解放军联勤保障部队第九八〇医院神经外科(齐洪武、曾维俊、刘岩松), 药剂科(赵彩霞)

通信作者: 赵彩霞, E-mail: zhaocx2005@163.com



【摘要】 神经元特异性烯醇化酶是糖酵解烯醇化酶中酸性最强的同工酶, 存在于神经元和神经内分泌细胞的细胞质中, 在某些神经系统事件中可能起到神经炎症反应和神经保护的双重作用。神经元特异性烯醇化酶可作为中枢神经系统损伤性疾病特征性的生物标志物, 并在评估此类疾病的严重程度及预后结局方面具有重要作用, 文章对其在神经系统损伤中的应用进展进行综述。

【关键词】 神经元特异性烯醇化酶; 中枢神经系统损伤; 生物标志物; 诊断; 预后评估

【中图分类号】 R741.05 【文献标识码】 A

Research progress of clinical application of neuron specific enolase in central nervous system injury Qi Hongwu*, Zeng Weijun, Liu Yansong, Zhao Caixia. *Department of Neurosurgery, The 980th Hospital of the PLA Joint Logistics Support Force, Hebei Province, Shijiazhuang 050082, China

Corresponding author: Zhao Caixia, E-mail: zhaocx2005@163.com

Funding program: Scientific Technology Research and Development Plan Project of Shijiazhuang (201200753)

【Abstract】 Neuron specific enolase(NSE) is the most acidic isozyme in Glycolysis Enolase, which exists in the cytoplasm of neurons and neuroendocrine cells and play a dual role in neuroinflammation and neuroprotection in some nervous system events. NES has been suggested as a characteristic biomarker of central nervous system injury and stroke, and plays an important role in evaluating the severity and prognosis of such diseases.

【Key words】 Neuron specific enolase; Central nervous system injury; Biomarkers; Diagnosis; Prognosis evaluation

神经元特异性烯醇化酶(neuron-specific enolase, NSE)是一种存在于神经元和神经内分泌细胞中的酸性蛋白酶^[1], 由 Moore 和 McGregor 于 1965 年首次描述, 是糖酵解烯醇化酶的一种分子量为 78 kDa 的二聚体同工酶, 主要存在于神经元的细胞质中, 参与慢速轴浆运输。NSE 被证明同时具有破坏性和保护作用, 有研究表明它积极参与神经炎症反应、神经变性和神经保护^[2]; 同时 NSE 还被认为是缺血性脑损伤、创伤性脑损伤、脑卒中、心脏骤停后缺氧脑病、急性脊髓损伤等疾病的生物标志物。文章对 NSE 在中枢神经系统损伤早期诊断或疾病严重程度及预后评估中的作用进行综述。

1 NSE 的分子生物学基础

NSE 又称 γ - γ 烯醇化酶、 γ -烯醇化酶或人烯醇化酶 2, 是烯醇化酶的 3 种同工酶形式之一^[3]。NSE 参与糖酵解途径, 将 2-磷酸甘油酸转化为磷酸烯醇式丙酮酸。另外 2 种同工酶形式是 α - α 烯醇化酶或称非神经元性烯醇化酶(nonneuronal enolase, NNE)、以及 β - β 烯醇化酶或称肌肉特异性烯醇化酶(muscle-specific enolase, MSE), 这 3 种同工酶在健康生物体中具有

特定的分布模式。NNE 亚型在胎儿和成年哺乳动物组织中最丰富, 而 MSE 亚型仅限于骨骼肌, NSE 存在于神经元起源的细胞中^[4]。

NSE 的编码基因为烯醇化酶 2(enolase 2, ENO2), 位于 12 号染色体上, 它由 11 个编码外显子组成, 跨度超过 9 213 个核苷酸。NNE 和 MSE 的基因分别位于 1 号和 17 号染色体上。形成 3 个同工酶的每个亚基(α 、 β 或 γ)的蛋白质链由位于不同人类染色体上的 3 个不同基因编码^[5]。NSE 的活性形式为二聚体, 由 2 个非共价连接的亚基组成, 它可以作为由 2 个 γ 亚基组成的同二聚体存在, 称为 γ - γ 烯醇化酶, 也可以作为由 α 和 γ 亚基组成的异二聚体存在。 γ 亚基是一个由 433 个氨基酸组成的肽, 分子量约为 39 kDa; α 亚基的分子量为 48 kDa, 蛋白质长度为 434 个氨基酸残基。 γ - γ 亚型是神经元的典型特征, 而异二聚体 α - γ 亚型存在于星形胶质细胞和小胶质细胞中^[6]。

2 NSE 的功能

NSE 在广泛的中枢神经系统神经元中具有神经营养特性, 可以通过激活磷脂酰肌醇-4,5-二磷酸 3 激酶(phosphatidylinosi-

tol-4,5-bisphosphate 3-kinase, PI3K) 和丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 信号通路来控制神经元的存活、分化和轴突再生^[7]。此功能是通过该酶 C 端结构域的 PDZ 基序与 γ -1 syntrophin 结合介导的,从而使 NSE 易位到细胞膜上,这对其神经营养活性至关重要。同时可通过不同刺激如炎性介质、 β 淀粉样蛋白 (amyloid- β , A β) 沉积、Toll 样受体 (Toll-like receptor, TLR) 依赖模式等促进进程^[8]。 γ -烯醇化酶激活 PI3K 还可调节 RhoA 激酶, RhoA 激酶影响肌动蛋白细胞骨架重组、诱导神经突生长和神经元细胞生长停滞,这一过程对于 NSE 参与神经炎性反应也很重要,因为它导致小胶质细胞的激活^[9]。近年来已发现 NSE 在癌症保护、肿瘤生长和细胞迁移中的作用,肿瘤细胞中 NSE 水平的增加是对应激条件下癌细胞高能量需求的反应,信号通路的激活被认为促进了癌症的扩散和生长^[10]。然而, NSE 在这些过程中发挥作用的确切机制尚未完全阐明。

3 NSE 在中枢神经系统损伤中的应用

3.1 NSE 与创伤性脑损伤 (traumatic brain injury, TBI) Moza-fari 等^[11] 研究发现 NSE 水平在诊断轻度头部外伤所致脑损伤时的受试者工作特征 (ROC) 曲线下面积为 0.992。此外,以 6.97 μ g/L 为阈值,检测脑损伤的敏感度为 0.936,特异度为 1.000。这种高度准确的诊断生物标志物可推荐用于评估儿童轻度 TBI。中度至重度 TBI 常伴有弥漫性轴索损伤 (diffuse axonal injury, DAI),考虑到计算机断层扫描检查对微出血和轴突损伤的敏感性低,在急性期使用常规诊断方法难以识别 DAI。一项研究发现,入院时的血清 NSE 水平与入院格拉斯哥昏迷评分 (Glasgow coma scale, GCS) 比值 (NSE level to admission GCS score ratio, NGR) 可作为中度至重度 TBI 患者 DAI 的独立预测指标,NGR 较高的 TBI 患者更有可能遭受不利的神经学结果^[12]。Slavoaca 等^[13] 评估了蛋白质生物标志物 S100 和 NSE 与损伤后 10 d 和 90 d 的神经认知状态之间的相关性,在 62 例中重度 TBI 患者中,受伤后 4 h 和 72 h 进行 2 种生物标志物测试,并通过一系列神经认知测试对患者进行评估。结果表明,伤后 4h 的 NSE 与中短期神经心理学结果之间存在显著相关性,建议使用该生物标志物来筛选认知功能障碍风险较高的患者。一项前瞻性研究发现,GCS 评分 ≤ 5 分、损伤严重程度评分 (ISS) 评分 > 25 分、多脏器功能障碍综合征及 S100B、NSE、亲环素 A (cyclophilin A, CypA) 水平升高是影响重度 TBI 合并谵妄及多发伤转出 ICU 患者预后的独立危险因素^[14]。因此 NSE 可能是一种敏感而准确的工具,不仅可以评价 TBI 患者的严重程度和预后,也可以使临床医师更准确地筛查无神经系统体征的颅脑创伤患者。

3.2 NSE 与脑卒中 脑卒中是脑血管发生破裂或意外阻塞而导致的急性脑损伤,包括出血性和缺血性卒中。研究发现出血性卒中患者的血肿直接压迫周围脑组织,血肿内的炎性物质开始释放,继出现缺血缺氧,造成神经元损伤甚至坏死,细胞膜通透性增加, NSE 透过血脑屏障进入血液^[15]。一项回顾性研究探讨了 NSE 水平与高血压脑出血 (hypertensive cerebral hemorrhage, HICH) 患者颅内压之间的关系,回顾分析了 83 例 HICH

患者的临床资料,所有患者均行有创颅内压探头置入术进行颅内压实时监测。结果发现 NSE 水平与颅内高压的发生密切相关,血清 NSE 的水平越高,颅内压越高,对于判断 HICH 患者是否需要实施开颅血肿清除术具有指导意义^[16]。缺血性脑卒中本质上是由于短时间或长时间的缺氧和缺血导致内皮细胞死亡和血脑屏障损伤,损伤脑组织释放的胞质内容物可以穿过血脑屏障,故测定血清 NSE 水平可能是预测此类脑损伤预后的一种方法^[17]。Kurakina 等^[18] 研究发现脑卒中发病后 48 h 内患者血浆 NSE 水平与缺血灶体积呈正相关 ($r = 0.49, P = 0.003$),与神经系统症状的严重程度呈正相关 ($r = 0.33, P = 0.02$)。急性疾病期 NSE 低于 2 μ g/L 是脑卒中发作后 12 ~ 14 d 神经功能良好结果的预测指标。Area 等^[19] 发现症状性新生儿动脉缺血性卒中 (neonatal arterial ischaemic stroke, NAIS) 新生儿脑脊液 NSE (cerebrospinal fluid neuron-specific enolase, cNSE) 水平与梗死的动脉分布、梗死体积和结局相关联。与大脑中动脉 (middle cerebral artery, MCA)-M2-M3-M4 区域的病例相比,多灶性 NAIS 和 NAIS 位于 MCA-M1 动脉区域的新生儿显示出更高的 cNSE 水平。cNSE 水平与相对梗死体积之间存在显著相关性,与发育良好的婴儿相比,具有不良后果的症状性 NAIS 婴儿的 cNSE 值更高。cNSE 值高于 55 μ g/L 婴儿的不良结果优势比 (odds ratio, OR) 值为 6.48。cNSE 水平是 NAIS 潜在的早期预后生物标志物。总体来说,在急性脑卒中中的早期阶段, NSE 水平的测定较其他诸如影像学检查更为方便和经济,能够较好地评估脑卒中中的严重程度、警示颅内高压以及预测结局。

3.3 NSE 与脊髓损伤 (spinal cord injury, SCI) SCI 是常见的中枢神经系统疾病,患者常常产生神经功能缺失以及肢体功能障碍,具有高病死率、高致残率、预后差的特点。SCI 进行性病理变化包括复杂的分子级联反应,脊髓神经元和神经胶质细胞被破坏,细胞表面烯醇化酶激活纤溶酶原,纤溶酶原是血清中作为无活性酶原存在的丝氨酸蛋白酶,通过组织型纤溶酶原激活剂 (tissue-type plasminogen activator, tPA) 或尿激酶纤溶酶原激活剂 (urokinase plasminogen activator, uPA) 转化为活性纤溶酶,并降解细胞外基质 (Extracellular matrix, ECM) 蛋白,然后纤溶蛋白降解纤维连接蛋白,穿透内皮,激活基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinases, MMPs)^[20]。细胞表面烯醇化酶也影响 MMPs, MMP-2 和 MMP-9 在炎症反应过程中发挥重要作用,可以帮助将炎性细胞因子 TNF- α 和 IL-1 β 加工成其生物活性形式,这反过来可能进一步增强炎症反应^[21]。MMPs 在促炎微环境的产生和维持中发挥重要作用,促炎微环境上调 NSE,促进 ECM 降解,加重缺血性神经病理。因此,针对 ECM 降解和进行性神经炎性反应的治疗方法可以通过抑制 NSE 来达成^[22]。NSE 对免疫细胞应答、神经元和胶质细胞的下调可能是抑制 SCI 继发性神经炎性反应的新途径,因此可以靶向烯醇化酶来限制 SCI 后 ECM 和 MMP 介导的损伤。

3.4 NSE 与心脏骤停后脑损伤 检测血液中的脑源性标记物可能是最直接和最明显的量化心脏骤停后脑损伤的方法, NSE 是欧洲复苏委员会 (European Resuscitation Council, ERC) 和欧洲危重病医学会 (European Society of Intensive Care Medicine,

ESICM)目前惟一推荐的标记物^[23]。Reuter 等^[24]对连续接受静脉—动脉体外膜肺氧合技术(venoarterial extracorporeal membranous oxygenation, VA-ECMO)治疗的难治性心源性休克和院内难治性心脏骤停成年患者进行了研究,发现第 3 d 血清 NSE 浓度升高与短期病死率及不良功能结果独立相关。在接受头颅 CT 检查的患者亚组中,与未患脑卒中的患者相比,诊断为脑卒中患者的 NSE 浓度显著升高。一项关于血清 NSE 水平预测心脏骤停后长期不良神经预后的研究,对 368 例心脏骤停复苏患者 2~6 个月的神经系统结果根据脑功能分类(cerebral performance category, CPC)量表进行分析,结果发现 NSE 阈值在 48 h >101 $\mu\text{g/L}$ 和在 72h >80 $\mu\text{g/L}$ 时,预测不良神经系统结果的假阳性率 $\leq 2\%$ 。而按照最近欧洲复苏委员会(ERC)建议的 48 h 和/或 72 h >60 $\mu\text{g/L}$ 的阈值,则产生了 4.3% 的假阳性率(95% CI 0.9%~7.4%)^[25]。Kang 等^[26]比较了血清 NSE (serum neuron-specific enolase, sNSE)、cNSE 和脑脊液 S100B (cerebrospinal fluid S100 calcium-binding protein B, cS100B) 在院外心脏骤停(out-of-hospital cardiac arrest, OHCA)幸存者中的预后表现,这项前瞻性观察研究入组了 45 例患者,每 24h 采集一次样本,直至自主循环恢复后 72h。在所有时间点,神经功能不良结果组的 sNSE、cNSE 和 cS100B 显著高于良好结果组。不良结果组的 cNSE 和 cS100B 随时间显著增加(基线与 24、48 和 72 h)。sNSE 在 24、48 和 72 h 的灵敏度显著低于 cNSE 或 cS100B。cNSE 和 cS100B 与 0 假阳性率(false-positive rate, FPR)相关的敏感性在基线时分别为 66.6% 和 45.5%、24h 分别为 80.0% 和 80.0%、48h 分别为 84.2% 和 94.7%、72 h (FPR, 5.0%) 分别为 88.2% 和 94.1%。其结论为高 cNSE 和 cS100B 是 OHCA 幸存者神经系统预后不良的强有力预测因素。脑损伤是心脏停搏后神经系统预后不良以及死亡的最主要原因,评估心脏停搏患者能否恢复脑功能是临床决定后续治疗、判断预后的重要手段,目前尚无公认评估心肺复苏术预后标准的 NSE 标本留取时间以及 NSE 阈值。

3.5 NSE 与心血管术后脑损伤 Kimura 等^[27]采用中低温停循环联合顺行性脑灌注,分别对 37 例和 23 例患者进行了全弓置换和半弓置换。测量手术前和手术后 1 d 抽取的静脉血样本中的血清 NSE 水平。根据神经损伤的严重程度分为无神经功能障碍($n=48$)、暂时性神经功能障碍($n=5$)、永久性神经功能障碍($n=7$)。通过计算机断层扫描或磁共振成像估计脑卒中的程度。研究发现血清 NSE 水平是胸主动脉手术后不良神经系统结局和脑卒中程度的重要预测因子。但也有研究发现 NSE 不是心血管手术对先天性心脏缺陷儿童神经发育模式影响的可靠神经标志物^[28]。由于 NSE 评估心血管术后脑损伤病情及预后的特异性不高,所以难以独立进行评价,需与其他指标联合。

3.6 NSE 与一氧化碳中毒后并发症 迟发性神经精神后遗症(delayed neuropsychiatric sequelae, DNS)是一氧化碳中毒(carbon monoxide poisoning, COP)的主要并发症,可由炎症反应引起,炎症反应是心脏骤停和卒中时神经元损伤的一种机制。NSE 被认为是急性 COP 中 DNS 的预测因子,临床上早期识别

急性 COP 患者是否经历 DNS 对后续治疗至关重要^[29]。Nah 等^[30]研究发现 48 h 时间点的 NSE 水平 >20.98 $\mu\text{g/L}$ 可作为 DNS 的独立预测因子。Xu 等^[31]探讨了 NSE 基因多态性与急性一氧化碳中毒后迟发性脑病(delayed encephalopathy after acute carbon monoxide poisoning, DEACMP)的关系,结果表明 rs2071419 和 rs3213434 是 DEACMP 的易感位点, NSE rs2071419 的 C 等位基因和 rs3213434 的 T 等位基因以及单倍型 GGTTTC 和 CCTTTC 可能是 DEACMP 的危险因素。在临床急救的过程中,能够反映中毒患者脑损伤程度的特异度及敏感度生化指标至关重要,血清 NSE 浓度变化可以反映患者中毒严重程度及预后,同时指导临床治疗,尤其对于 COP 并发症具有较高的临床实用价值。

3.7 NSE 与其他神经系统疾病 神经退行性疾病的病理过程导致神经变性并诱导神经胶质细胞活化,导致促炎性细胞因子(IL-1 β 、TNF- α 和 IL-6)的分泌。反应性星形胶质细胞还分泌甲壳质酶蛋白 40(chitinase protein 40, YKL-40),刺激细胞迁移,从而维持慢性炎症反应^[32]。另外活化的神经胶质细胞通过释放炎性细胞因子来促进神经变性,充当反馈回路。相反,脑脊液中 NSE 的易位和释放是由于神经元变性引起的,并可能诱导炎性细胞因子的释放^[33]。Lee 等^[34]的研究前瞻性纳入了 48 例短暂性全面遗忘症(transient global amnesia, TGA)患者,分析了血清 NSE 水平升高和正常患者之间临床特征的差异。在 48 例 TGA 患者中,16 例患者(33.3%)的血清 NSE 水平升高(25.0 $\mu\text{g/L} \pm 11.5 \mu\text{g/L}$),而 32 例患者(66.7%)的血清 NSE 水平正常(12.8 $\mu\text{g/L} \pm 2.1 \mu\text{g/L}$)。血清 NSE 水平升高的患者比血清 NSE 水平正常的患者表现出更严重的认知障碍。血清 NSE 水平在有和没有认知障碍的患者之间显示出相对较高的区分度,曲线下面积(AUC)为 0.684,在临界值为 17.3 $\mu\text{g/L}$ 时具有 0.800 的敏感度和 0.744 的特异度。表明神经元功能障碍可能与 TGA 发病机制有关,此外它可能与认知障碍有关。血清 NSE 与癫痫发作的时间、频率以及发作后的认知功能有关^[35]。Hanin 等^[36]研究脑损伤生物标志物 NSE 和 S100B 是否可以反映脑电图活动并有助于评估癫痫发作风险,结果发现只有 NSE 水平与脑电图评分呈正相关, NSE 水平高于 17 $\mu\text{g/L}$ 的患者与癫痫发作相关,另外 NSE 水平增加超过 15% 与患者的癫痫发作复发相关。 β 螺旋蛋白相关性神经变性病(Beta-propeller protein-associated neurodegeneration, BPAN)是神经变性与脑组织铁沉积的一种遗传性神经变性病,其典型特征是儿童期非进行性整体发育迟缓和癫痫发作,随后在青春期或成年早期出现进行性神经功能衰退,伴有帕金森病和痴呆症^[37]。研究发现血清 NSE 水平可能是儿童 BPAN 的诊断生物标志物,但在识别儿童期后患有 BPAN 的患者方面价值较低^[38]。帕金森病(Parkinson's disease, PD)和路易体痴呆(dementia with Lewy bodies, DLB)是常见的神经退行性疾病,tau 蛋白、磷酸化 tau 蛋白(phosphorylated tau, p-tau)和 NSE 的脑脊液水平可用于区分 PD/DLB 和非 PD/DLB^[39]。脑脊液 NSE 水平在肌萎缩侧索硬化(amyotrophic lateral sclerosis, ALS)中升高,并可有效区分 ALS 和脊髓型颈椎病(cervical spondylotic myelopathy, CSM)^[40]。脑

脊液中 NSE 和 S100 含量的联合检测可用于鉴别诊断合并无菌性脑膜炎或化脓性脑膜炎的川崎病 (Kawasaki disease, KD), KD 合并无菌性脑膜炎比合并化脓性脑膜炎患儿的 S100 蛋白和 NSE 水平低^[41]。

4 小结与展望

目前对中枢神经系统损伤患者的预后主要基于行为评估、神经电生理评估、神经影像学 and 临床经验。然而,评估者的主观判断可能会干扰行为评估和临床经验,神经电生理检查易受临床药物干扰,因此,中枢神经系统损伤的预测需要全面的评估。NSE 水平变化和中枢神经系统损伤关系密切,检测 NSE 水平在判断中枢神经系统损伤程度、鉴别诊断、评估预后等方面有很大的临床应用前景,然而由于采集样本的时间点不同、人群异质性以及缺乏长期数据,目前尚无统一和标准化的方案,有待进一步开展研究深入探究。

参考文献

- [1] Kishore J, Shaikh F, Zubairi AM, et al. Evaluation of serum neuron specific enolase levels among patients with primary and secondary burning mouth syndrome[J]. *Cephalalgia*, 2022, 42 (2): 119-127. DOI:10.1177/03331024211046613.
- [2] Ye W, Tang Y, Dong X, et al. Predictive value and correlation of neuron-specific enolase for prognosis in patients with coma: A systematic review and meta-analysis[J]. *Eur Neurol*, 2020, 83 (6): 555-565. DOI:10.1159/000509801.
- [3] Dichev V, Kazakova M, Sarafian V. Ykl-40 and neuron-specific enolase in neurodegeneration and neuroinflammation[J]. *Rev Neurosci*, 2020, 31 (5): 539-553. DOI: 10.1515/revneuro-2019-0100.
- [4] Sun L, Shao Q. Expression changes and clinical significance of serum neuron-specific enolase and squamous cell carcinoma antigen in lung cancer patients after radiotherapy[J]. *Clinics*, 2023, 78: 100135. DOI:10.1016/j.clinsp.2022.100135.
- [5] Baroni S, Rapisarda A, Gentili V, et al. CSF neuron-specific enolase as a biomarker of neurovascular conflict severity in drug-resistant trigeminal neuralgia: A prospective study in patients submitted to microvascular decompression[J]. *Neurol Sci*, 2022, 44 (4): 1319-1325. DOI:10.1007/s10072-022-06573-z.
- [6] Kim HB, Yang JH, Lee YH. Are serial neuron-specific enolase levels associated with neurologic outcome of epr patients: A retrospective multicenter observational study[J]. *Am J Emerg Med*, 2023, 69: 58-64. DOI:10.1016/j.ajem.2023.03.047.
- [7] Yukimoto R, Nishida N, Hata T, et al. Specific activation of glycolytic enzyme enolase 2 in braf v600e-mutated colorectal cancer[J]. *Cancer Sci*, 2021, 112 (7): 2884-2894. DOI:10.1111/cas.14929.
- [8] Tang X, Ke J, Chen F, et al. Hypoxic preconditioned mesenchymal stem cells ameliorate rat brain injury after cardiopulmonary resuscitation by suppressing neuronal pyroptosis[J]. *J Cell Mol Med*, 2023, 27 (13): 1836-1858. DOI:10.1111/jcmm.17782.
- [9] Haque A, Polcyn R, Matzelle D, et al. New insights into the role of neuron-specific enolase in neuro-inflammation, neurodegeneration, and neuroprotection[J]. *Brain Sci*, 2018, 8 (2): 33. DOI:10.3390/brainsci8020033.
- [10] Zha Z, Li D, Zhang P, et al. Neuron specific enolase promotes tumor metastasis by activating the wnt/ β -catenin pathway in small cell lung cancer[J]. *Transl Oncol*, 2021, 14 (4): 101039. DOI:10.1016/j.tranon.2021.101039.
- [11] Mozafari J, Motamed H, Hanafi MG, et al. The diagnostic value of neuron-specific enolase in children with mild blunt trauma requiring cranial ct scan[J]. *Open Access Emerg Med*, 2020, 12: 1-5. DOI: 10.2147/OAEM.S223179.
- [12] Chen W, Wang G, Yao C, et al. The ratio of serum neuron-specific enolase level to admission glasgow coma scale score is associated with diffuse axonal injury in patients with moderate to severe traumatic brain injury[J]. *Front Neurol*, 2022, 13: 887818. DOI: 10.3389/fneur.2022.887818.
- [13] Slavoaca D, Birlc C, Stan A, et al. Prediction of neurocognitive outcome after moderate-severe traumatic brain injury using serum neuron-specific enolase and s100 biomarkers[J]. *J Med Life*, 2020, 13 (3): 306-313. DOI:10.25122/jml-2020-0147.
- [14] Gao Y, Duan J, Ji H, et al. Levels of s100 calcium binding protein b (S100B), neuron-specific enolase (NSE), and cyclophilin A (cypA) in the serum of patients with severe craniocerebral injury and multiple injuries combined with delirium transferred from the ICU and their prognostic value[J]. *Ann Palliat Med*, 2021, 10 (3): 3371-3378. DOI:10.21037/apm-21-424.
- [15] Nasution I, Bangun S. Relationship between neuron-specific enolase serum levels with lesion volume and clinical outcome in acute stroke patients[J]. *Open Access Maced J Med Sci*, 2022, 10 (B): 324-329. DOI:10.3889/oamjms.2022.8431.
- [16] 方曙平, 江敦清, 吴秀娟, 等. 血清 NSE 水平与高血压脑出血颅内压的相关性研究[J]. *临床神经外科杂志*, 2022, 19(3): 333-336. DOI:10.3969/j.issn.1672-7770.2022.03.018.
- [17] Huang Y, Wang Z, Huang ZX, et al. Biomarkers and the outcomes of ischemic stroke[J]. *Front Mol Neurosci*, 2023, 16: 1171101. DOI: 10.3389/fnmol.2023.1171101.
- [18] Kurakina AS, Semenova TN, Guzanova EV, et al. Prognostic value of investigating neuron-specific enolase in patients with ischemic stroke[J]. *Sovrem Tehnol Med*, 2021, 13 (2): 68-72. DOI:10.17691/stm2021.13.2.08.
- [19] Arca G, Arnaez J, Agut T, et al. Neuron-specific enolase is correlated with lesion topology, relative infarct volume and outcome of symptomatic nais[J]. *Arch Dis Child-Fetal*, 2019, 105 (2): 132-137. DOI: 10.1136/archdischild-2018-316680.
- [20] Dolma S, Kumar H. Neutrophil, extracellular matrix components, and their interlinked action in promoting secondary pathogenesis after spinal cord injury[J]. *Mol Neurobiol*, 2021, 58 (9): 4652-4665. DOI: 10.1007/s12035-021-02443-5.
- [21] Shams R, Banik NL, Haque A. Implications of enolase in the rankl-mediated osteoclast activity following spinal cord injury[J]. *Biocell*, 2021, 45 (6): 1453-1457. DOI:10.32604/biocell.2021.017659.
- [22] McCoy HM, Polcyn R, Banik NL, et al. Regulation of enolase activation to promote neural protection and regeneration in spinal cord injury[J]. *Neural Regen Res*, 2023, 18 (7): 1457-1462. DOI:10.4103/1673-5374.361539.
- [23] Sharma K, John M, Zhang S, et al. Serum neuron-specific enolase thresholds for predicting postcardiac arrest outcome: A systematic re-

view and meta-analysis[J]. *Neurology*, 2021, 98 (1): e62-e72. DOI: 10.1212/WNL.00000000000012967.

[24] Reuter J, Peoch K, Bouadma L, et al. Neuron-specific enolase levels in adults under venoarterial extracorporeal membrane oxygenation [J]. *Crit Care Explor*, 2020, 2 (10): e0239. DOI: 10.1097/CCE.0000000000000239.

[25] Lissner Östlund E, Levin H, Nielsen N, et al. Neuron-specific enolase and long-term neurological outcome after OHCA-a validation study [J]. *Resuscitation*, 2021, 168: 206-213. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2021.09.001.

[26] Kang C, Jeong W, Park JS, et al. Comparison of prognostic performance between neuron-specific enolase and s100 calcium-binding protein b obtained from the cerebrospinal fluid of out-of-hospital cardiac arrest survivors who underwent targeted temperature management [J]. *J Clin Med*, 2021, 10 (7): 1531. DOI: 10.3390/jcm10071531.

[27] Kimura F, Kadohama T, Kitahara H, et al. Serum neuron-specific enolase level as predictor of neurologic outcome after aortic surgery [J]. *Thorac Cardiovasc Surg*, 2019, 68 (4): 282-290. DOI: 10.1055/s-0038-1677511.

[28] Chiperi LE, Tecar C, Toganel R. Neuromarkers which can predict neurodevelopmental impairment among children with congenital heart defects after cardiac surgery: A systematic literature review [J]. *Dev Neurorehabil*, 2023, 26 (3): 206-215. DOI: 10.1080/17518423.2023.2166618.

[29] Abdel Salam ME, Elawady EH, Khater AS, et al. Neuropsychiatric sequelae of acute carbon monoxide poisoning; the predictive role of neuron specific enolase and glial fibrillary acidic protein [J]. *Neurotoxicology*, 2021, 85: 115-120. DOI: 10.1016/j.neuro.2021.05.003.

[30] Nah S, Choi S, Kim GW, et al. Prediction of delayed neuropsychiatric sequelae after carbon monoxide poisoning via serial determination of serum neuron-specific enolase levels [J]. *Hum Exp Toxicol*, 2021, 40 (12_suppl): S339-S346. DOI: 10.1177/09603271211043475.

[31] Xu L, Liu X, Zhao J, et al. Association between neuron-specific enolase gene polymorphism and delayed encephalopathy after acute carbon monoxide poisoning [J]. *Behav Neurol*, 2020, 2020: 8819210. DOI: 10.1155/2020/8819210.

[32] Baldacci F, Lista S, Palermo G, et al. The neuroinflammatory biomarker ykl-40 for neurodegenerative diseases: Advances in development [J]. *Expert Rev Proteomic*, 2019, 16 (7): 593-600. DOI: 10.1080/14789450.2019.1628643.

[33] Hao Y, Liu X, Zhu R. Neurodegeneration and glial activation related csf biomarker as the diagnosis of alzheimer's disease: A systematic review and an updated meta-analysis [J]. *Curr Alzheimer Res*, 2022, 19 (1): 32-46. DOI: 10.2174/1567205018666211208142702.

[34] Lee DA, Jun KR, Kim HC, et al. Significance of serum neuron-specific enolase in transient global amnesia [J]. *J Clin Neurosci*, 2021, 89: 15-19. DOI: 10.1016/j.jocn.2021.04.012.

[35] Zhang Y, Zhang S, Ji Y, et al. Relationship of serum atpase activity and the levels of neuron-specific enolase, s100b and b-cell lymphoma/leukemia-2 with cognitive function after epileptic seizure [J]. *Ann Palliat Med*, 2020, 9 (5): 3366-3372. DOI: 10.21037/apm-20-1494.

[36] Hanin A, Demeret S, Denis JA, et al. Serum neuron-specific enolase: A new tool for seizure risk monitoring after status epilepticus [J]. *Eur J Neurol*, 2021, 29 (3): 883-889. DOI: 10.1111/ene.15154.

[37] Wilson JL, Gregory A, Kurian MA, et al. Consensus clinical management guideline for beta-propeller protein-associated neurodegeneration [J]. *Dev Med Child Neurol*, 2021, 63 (12): 1402-1409. DOI: 10.1111/dmcn.14980.

[38] Hirano S, Suzuki Y, Ikeda T, et al. Time course of serum neuron-specific enolase levels from infancy to early adulthood in a female patient with beta-propeller protein-associated neurodegeneration [J]. *Am J Med Genet A*, 2023, 191 (5): 1384-1387. DOI: 10.1002/ajmg.a.63135.

[39] Katayama T, Sawada J, Kikuchi-Takeguchi S, et al. cerebrospinal fluid levels of alpha-synuclein, amyloid β , tau, phosphorylated tau, and neuron-specific enolase in patients with parkinson's disease, dementia with lewy bodies or other neurological disorders: Their relationships with cognition and nuclear medicine imaging findings [J]. *Neurosci Lett*, 2020, 715: 134564. DOI: 10.1016/j.neulet.2019.134564.

[40] Tsukahara A, Hosokawa T, Nishioka D, et al. Neuron-specific enolase level is a useful biomarker for distinguishing amyotrophic lateral sclerosis from cervical spondylotic myelopathy [J]. *Sci Rep*, 2021, 11 (1): 22827. DOI: 10.1038/s41598-021-02310-2.

[41] Wang J, Chen S, Wang X, et al. Value of NSE and s100 protein of kawasaki disease with aseptic meningitis in infant [J]. *Open Life Sci*, 2019, 14: 358-362. DOI: 10.1515/biol-2019-0040.

(收稿日期: 2023-07-22)

(上接 1105 页)

[37] 杨茂艺, 胡志鹏, 岳仁宋, 等. 半夏泻心汤通过调控“肠道菌群-宿主”代谢对 2 型糖尿病大鼠胰岛功能的影响 [J]. *中华中医药杂志*, 2021, 36(4): 2025-2032.

[38] 姜广坤, 牛雯颖, 张文妮, 等. 连梅汤对糖尿病模型小鼠血糖和肠道菌群的影响 [J]. *世界科学技术-中医药现代化*, 2022, 24(5): 1953-1961.

[39] 何文娇, 胡甜, 石晶晶, 等. 基于 16S rDNA 技术研究黄连解毒汤对 db/db 糖尿病小鼠肠道菌群的影响 [J]. *中华中医药杂志*, 2021, 36(8): 5024-5028.

[40] 丘文龙, 彭瑜威, 杨心怡, 等. 生脉散对 2 型糖尿病模型大鼠糖脂代谢和肠道菌群的影响 [J]. *广东医科大学学报*, 2023, 41(2): 127-131, 158.

[41] 陈新华. “调脏通络”电针对糖尿病小鼠肠道菌群影响的研究 [D]. 长春: 长春中医药大学, 2019.

[42] 王紫欣. 针刺疗法对 2 型糖尿病患者疗效和肠道菌群影响的观察 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2019.

[43] 司原成. 健脾益气针法对肥胖鼠肠道菌群及肠黏膜 TLRs/ TRAF6 信号通路的调控研究 [D]. 成都: 成都中医药大学, 2017.

[44] 温静怡. 艾灸疗法对肥胖大鼠肠道菌群影响的研究 [D]. 南宁: 广西中医药大学, 2019.

[45] 桑佳佳, 陶琦, 郝锋, 等. “健脾化浊”推拿法对 2 型糖尿病患者糖代谢和肠道菌群的影响 [J]. *中医药临床杂志*, 2023, 35(1): 155-160. DOI: 10.16448/j.cjctm.2023.0135.

(收稿日期: 2023-06-07)