

• 综述 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2024.17.030

神经元特异性烯醇化酶在脑部疾病中的研究进展*

丁宇敏¹, 王海玉¹综述, 李德红^{2△}审校

1. 甘肃中医药大学公共卫生学院, 甘肃兰州 730000; 2. 甘肃省人民医院检验科, 甘肃兰州 730000

摘要:随着人口老龄化、意外事故和生活方式改变等因素的影响,脑部疾病的发病率逐年升高。由于数字减影血管造影(DSA)和磁共振成像(MRI)等检查方法分别存在有创性和清晰度不高等问题,无法满足临床早检查、早发现、早治疗的需求。神经元特异性烯醇化酶(NSE)作为一种参与细胞内能量代谢的糖酵解酶,对神经元具有营养和保护作用,可调控神经元的分化、存活和轴突再生等细胞生长进程。当脑部发生感染、缺血缺氧、炎症、变性和癌变等病理改变时,血清和脑脊液中 NSE 水平呈现不同程度升高,并与多种脑部疾病的发展和转归密切相关,NSE 在脑部疾病的早期诊断、病情评估和预后判断方面具有重要意义。血清和脑脊液 NSE 受标本储存和检测方法的影响,检测结果可能存在偏差。但随着 NSE 标本处理程序标准化的不断提升,NSE 与其他指标联合检测策略的不断优化,NSE 诊断脑部疾病的灵敏度、特异度和准确度将得到有效提高,在脑部疾病中的应用也将更加广泛。

关键词:神经元特异性烯醇化酶; 脑部疾病; 生物标志物; 病情评估; 预后判断

中图法分类号:R446.9

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2024)17-2612-05

Advance of neuron-specific enolase in brain diseases*

DING Yumin¹, WANG Haiyu¹, LI Dehong^{2△}

1. School of Public Health, Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou, Gansu 730000, China;

2. Department of Clinical Laboratory, Gansu Provincial Hospital, Lanzhou, Gansu 730000, China

Abstract: With the influence of factors such as aging population, accidents and lifestyle changes, the incidence of brain diseases is increasing year by year. Due to the invasive nature and low clarity of examination methods like digital subtraction angiography (DSA) and Magnetic resonance Imaging (MRI), they fail to meet the clinical needs for early detection, diagnosis and treatment. Neuron-specific enolase (NSE) as an enzyme involved in cellular energy metabolism, plays a nutritional and protective role in neurons while regulating cell growth processes such as differentiation, survival, and axon regeneration. When pathological changes occur in the brain due to infection, ischemia-hypoxia, inflammation, degeneration or malignancy. Serum and cerebrospinal fluid levels of NSE show varying degrees of elevation which are closely related to the development and prognosis of various brain diseases. NSE holds significant importance in early diagnosis, assessment and prognosis of brain diseases. However, the accuracy of NSE test results may be affected by storage conditions and testing methods for serum or cerebrospinal fluid samples. Nevertheless, the continuous improvement in standardizing NSE sample handling procedures along with optimization strategies involving combined testing with other indicators will effectively enhance the sensitivity, specificity, and accuracy of NSE diagnosing for brain diseases, resulting in its wider application in brain diseases.

Key words: neuron-specific enolase; brain disease; biomarker; disease severity assessment; prognosis evaluation

神经元特异性烯醇化酶(NSE)是一种通过催化 2-磷酸甘油酸转化为磷酸烯醇式丙酮酸参与细胞内能量代谢,并对神经元具有营养和保护作用的糖酵解酶^[1-2]。研究表明 NSE 不仅参与神经元的发育,还在中枢神经系统病理过程中发挥作用。血清和脑脊液中 NSE 的特异性表达与神经受损及神经组织的恶性

增殖密切相关,在疾病的早期诊断、病情变化监测及临床预后方面发挥重要作用,NSE 有望成为脑损伤性疾病及神经肿瘤的特异性标志物。目前,NSE 与脑部疾病的关系虽有文献报道,但涉及脑部疾病的综述相对较少。因此,本文就 NSE 在脑部疾病中的研究进展进行综述。

* 基金项目:甘肃省兰州市城关区科技计划项目(2021SHFZ0002)。

△ 通信作者, E-mail:ldh810109@126.com。

1 NSE 的理化特性

烯醇化酶是一种酸性蛋白酶,自然界存在 α 、 β 、 γ 共 3 种亚基,根据亚基的不同,烯醇化酶可分为 $\alpha\alpha$ 、 $\beta\beta$ 、 $\gamma\gamma$ 、 $\alpha\beta$ 和 $\alpha\gamma$ 共 5 种二聚体同工酶。 $\gamma\gamma$ 亚基组成的同工酶是神经元和神经内分泌细胞所特有,因此被称为 NSE^[3]。NSE 与其他烯醇化酶同工酶相比,性质更稳定,在热稳定试验、脉变性试验及高浓度氯离子环境中均能保持结构及功能的完整性,有利于维持神经细胞的生理功能^[4]。NSE 是糖酵解途径的关键酶,可催化 2-磷酸甘油酸脱水生成磷酸烯醇式丙酮酸,最终将葡萄糖分解为丙酮酸并释放能量,为神经元的生理活动提供支持^[5]。NSE 对神经元具有神经营养和保护特性,主要通过激活磷脂酰肌醇-3-激酶(PI3K)/蛋白激酶 B(Akt)和丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)信号通路调控神经元的分化、存活和轴突再生。NSE 所介导的 PI3K 通路可调控肌动蛋白细胞骨架组织的关键调节因子——RAS 同源基因家族成员 A 激酶(RhoA 激酶),从而影响肌动蛋白的细胞骨架重组,调控神经元生长进程^[2]。NSE 是相对分子质量为 78×10^3 的大分子物质,正常情况下难以通过细胞膜及血脑屏障,血清和脑脊液中的含量微乎其微,当神经元受损或坏死时,细胞膜完整性被破坏,血脑屏障通透性增加,血清和脑脊液中的 NSE 水平升高^[3]。NSE 在血清和脑脊液中的含量差别提示 NSE 可能在脑部疾病的早期诊断、病情评估和预后判断中发挥重要作用。

2 NSE 与脑部疾病的相关性

2.1 NSE 在脑卒中诊断和病情评估中的作用 脑卒中是全球人类死亡的第二大原因,居我国成人致残率和致死率首位,根据病因和临床表现可分为缺血性脑卒中和出血性脑卒中。数字减影血管造影(DSA)、磁共振成像(MRI)和 CT 检查是脑卒中的主要诊断手段。DSA 检查是诊断脑卒中的金标准,但 DSA 属于有创检查,患者接受度低^[6]。MRI 和 CT 检查图像清晰度不如 DSA,且不能早期诊断脑卒中,影响患者及时治疗^[7]。故寻找准确、早期诊断脑卒中标志物具有重要意义。

血清和脑脊液 NSE 水平与缺血性脑卒中关系密切,并参与脑缺血再灌注损伤发生、发展过程,有望成为缺血性脑卒中诊断和判断预后的生物标志物。缺血性脑卒中引起的脑损伤、继发性脑水肿和颅内压升高可导致神经元坏死和血脑屏障破坏,NSE 从受损的脑组织释放到血液和脑脊液中,使 NSE 诊断缺血性脑卒中的特异度升高^[8]。NSE 升高幅度与缺血部位相关,皮质病变脑梗死患者 NSE 水平高于皮质下病变患者^[9],可能与 NSE 特异性存在于神经元,而皮质神经元较皮质下神经元含量丰富有关。此外,NSE 水平与梗死体积、脑卒中程度呈正相关^[10],且预后不良

者 NSE 水平更高^[8],提示 NSE 不仅可鉴别梗死部位,还可作为评估病情和预后的生物标志物。

在出血性脑卒中病情变化和预后方面,NSE 也表现出较高的临床价值。出血性脑卒中发生时,血肿直接压迫周围脑组织,大量神经元和神经胶质细胞受损,进一步导致细胞凋亡、炎症反应和神经元坏死,NSE 从受损神经细胞溢出,透过血脑屏障进入外周血循环^[3]。与健康人相比,脑出血患者血清 NSE 水平明显升高,且高水平 NSE 与脑损伤严重程度和血肿量密切相关^[11]。NSE 水平变化不仅可以敏感地反映脑组织受损程度,还对脑出血的临床结局也具有预测效能,NSE 评估患者预后的曲线下面积(AUC)、灵敏度和特异度分别为 0.865、81.82%和 89.47%^[12]。

2.2 NSE 在中枢神经感染性疾病鉴别诊断中的作用 NSE 不仅能作为判断中枢神经系统感染的依据,还可以为早期病因学鉴别诊断提供帮助。与非感染患者相比,结核性脑膜炎患者、化脓性脑膜炎患者和病毒性脑膜炎患者血清中 NSE 水平均明显升高,但升高程度有差异。升高程度由高到低依次为结核性脑膜炎、化脓性脑膜炎、病毒性脑膜炎,提示不同升高水平的 NSE 可以作为脑膜炎病因学辅助鉴别诊断的依据^[13]。不同脑膜炎患者血清 NSE 水平升高幅度存在差异,可能与病原体种类及所侵犯的中枢神经系统部位不同,引起的病理改变严重程度不同有关。结核分枝杆菌可导致软脑膜弥漫充血、水肿和炎性渗出,形成结核结节导致脑脊液循环发生障碍,颅内压升高,脑室扩张和脑血管炎,神经元变性、坏死,血清和脑脊液 NSE 极度升高;而化脓性脑膜炎感染程度重、感染时间长,且细菌可入侵脑实质,使神经细胞崩解死亡,血清和脑脊液 NSE 水平明显升高;病毒性脑膜炎患者病理改变主要累及脑膜,炎症病变及脑实质损伤较轻,且病理改变与病毒种类、免疫状态有关,故 NSE 水平没有前二者升高明显^[13-14]。

2.3 NSE 在新生儿缺血缺氧性脑病(HIE)预后判断中的作用 HIE 是新生儿残疾和死亡的主要原因。NSE 可作为反映新生儿 HIE 神经元损伤程度和预后的生物标志物,在疗效监测方面具有较高的临床价值。缺氧缺血再灌注损伤、钙超载、炎症因子释放和血脑屏障功能障碍等众多机制可导致 HIE,患儿脑细胞能量代谢发生障碍,无法维持细胞的正常功能^[15],NSE 从受损神经细胞质中溢出,并在缺血缺氧性脑损伤后 24 h 达到峰值^[16]。缺血缺氧性脑损伤程度越重,NSE 水平越高^[17]。高水平 NSE 不仅与 HIE 患儿病情严重程度密切相关,还是预测预后的可靠生物标志物。当血清 NSE 临界值为 $27.3 \mu\text{g/L}$ 时,预测 HIE 患儿神经发育不良结局的灵敏度和特异度分别为 100.0%和 87.50%^[15]。此外,对于亚低温治疗的重度 HIE 患儿,血清 NSE 水平下降可反映亚低温治

疗有效^[18]。NSE 能为临床精准治疗 HIE 提供监测依据。

2.4 NSE 在一氧化碳(CO)中毒性脑病病情评估和预后判断中的作用 NSE 被认为是反映神经元损伤的生物标志物,血清 NSE 水平可作为衡量急性 CO 中毒患者严重程度和预后的重要参数。在我国,CO 中毒的发病率和病死率均占生活性中毒和职业性中毒前位。CO 中毒发生、发展过程中,由于碳氧血红蛋白的形成,血红蛋白携氧能力降低,线粒体的呼吸与能量代谢发生障碍,神经细胞受损导致 CO 中毒患者血清和脑脊液中 NSE 水平明显异常^[19-21]。研究表明,血清 NSE 水平与 CO 中毒患者病情严重程度相关,NSE 升高幅度随急性 CO 中毒患者意识障碍的程度和昏迷持续时间而递增^[19]。血清 NSE 水平还可用于早期识别 CO 中毒后发生神经系统后遗症的风险,当 NSE 临界值为 39 ng/mL 时,预测急性 CO 中毒后中枢神经系统损伤的灵敏度、特异度分别为 100.00%、88.64%^[20]。XU 等^[22]通过 Sequenom MassARRAY®基因分型技术对 785 例急性 CO 中毒患者和 416 例 CO 中毒后迟发性脑病(DEACMP)患者的血清标本进行检测,结果显示 NSE 中 rs2071419 多态性的 C 等位基因和 rs3213434 多态性的 T 等位基因与患 DEACMP 风险增加有关,此外,单倍型 GGTTTC 和 CCTTTC 也可能是 DEACMP 的危险因素。表明 NSE 多态性是 DEACMP 易感性的一种新的遗传标志物,有助于疾病风险评估。

2.5 NSE 在免疫性脑部疾病诊断、预后判断和疾病分期中的作用 血清和脑脊液 NSE 水平与自身免疫性脑炎(AE)和多发性硬化症(MS)等免疫性脑部疾病关系密切,在免疫性脑部疾病诊断、预后判断和疾病分期方面具有较高的临床价值。

AE 是一种自身机体免疫介导的中枢神经系统炎症性疾病,以抗 N-甲基-D-天冬氨酸受体(NMDAR)脑炎最多见。研究表明,相较于非炎症性神经系统疾病患者,NMDAR 脑炎患者脑脊液 NSE 水平明显升高,且早期 NSE 水平与改良 Rankin 量表评分显著相关^[23]。进一步研究结果表明,高水平 NSE 与 AE 患者睡眠障碍风险升高相关^[24]。因此,疾病早期及时检测 NSE 有助于提高疾病诊断及预后的准确率。

NSE 不仅与 AE 的诊断和预后密切相关,在 MS 疾病分期方面,NSE 也表现出积极作用。谢阳等^[25]研究表明,相较于健康对照组,复发缓解型多发性硬化(RRMS)患者的血清 NSE 水平在急性期和缓解期均高于正常水平,但不同疾病时期,NSE 水平升高幅度有所差别,以急性期升高幅度更明显,提示 RRMS 患者存在神经元损伤,并且在疾病复发急性期时损伤程度更严重。然而,既往也有研究表明,与健康对照组相比,MS 患者血清 NSE 水平无明显变化^[26],可能

是由于该研究所纳入的 MS 患者处于疾病早期阶段或病程较短而无法观察到明显差异。因此,需要更多标准化的研究来阐明 NSE 在 MS 中作为潜在生物标志物的作用。

2.6 NSE 在神经退行性疾病诊断、病情评估和预后判断中的作用 脑脊液 NSE 水平在阿尔茨海默病(AD)、帕金森病(PD)和多系统萎缩(MSA)等神经退行性疾病中发生改变,与疾病类型、严重程度和临床预后相关。

AD 患者脑脊液中 NSE 水平明显升高、降低和无明显变化的情况均有报道^[27-30]。HAO 等^[27]的研究表明,与血管性痴呆、额颞叶痴呆及轻度认知功能障碍患者相比,AD 患者脑脊液 NSE 水平更高,NSE 可能是疾病鉴别诊断的有力工具;CHAVES 等^[30]的研究结果表明,AD 患者脑萎缩程度越重,脑脊液 NSE 水平越低;然而,也有研究表明 AD 患者脑脊液 NSE 水平无明显变化^[29]。这种结果不一致可能与观察组和对照组样本量、样本人群不同及抗体特异性等有关^[28,31]。

NSE 水平变化可为 PD 的诊断、疾病分期和病情严重程度提供临床参考。有研究表明,与健康人相比,PD 患者血清和脑脊液中 NSE 水平明显升高^[32];NSE 升高幅度与疾病分期密切相关,中晚期 PD 患者血清 NSE 水平高于早期 PD 患者^[33]。NSE 不仅有助于 PD 的诊断和疾病分期预测,还能反映患者认知功能障碍程度。患者认知功能障碍越重,血清 NSE 水平越高^[34]。然而也有研究表明,PD 患者和健康对照者之间 NSE 水平无明显差异,是由于在疾病早期阶段,神经退行性过程主要局限于中脑,尚未遍及整个大脑,研究中涉及的 PD 患者病程较短而无法观察到明显差异^[32,35]。此外,与 PD 患者相比,MSA 患者脑脊液 NSE 水平明显更高^[36],表明 MSA 中存在更广泛的神经变性,使脑脊液 NSE 释放增加。

总之,NSE 水平能否反映神经退行性病变的进程尚不明确,这可能与部分研究者仅在一个时间点采集 NSE 标本有关,而 NSE 的产生是一个动态过程,持续的神经元损伤会使脑脊液 NSE 水平升高,随着疾病的发生、发展,神经组织数量减少及神经功能活动恶化则会导致 NSE 水平降低^[28,32,37]。因此,有待规模更大、设计更精确的研究进一步探讨 NSE 水平在不同时间点与神经退行性疾病的关系。

2.7 NSE 在脑胶质瘤疾病分期和预后判断中的作用 NSE 作为反映脑损伤的生物标志物,在肿瘤生长和细胞迁移中也发挥作用。研究表明,脑胶质瘤患者血清 NSE 水平升高,且 NSE 水平升高程度不仅与肿瘤体积呈正相关,与格拉斯哥昏迷评分量表(GCS)评分呈负相关^[38],还与肿瘤的临床分期^[39]和预后结果^[40]密切相关。NSE 水平可随病理分级的增加而上

升,NSE 水平持续升高者预后不良。血清 NSE 水平的升高,一方面可能与肿瘤状态下脑组织的能量代谢增加有关,使原本只向神经元与神经内分泌细胞开放以合成的 NSE 代谢途径,也向胶质瘤细胞开放而合成更多的 NSE,为肿瘤细胞生物学行为提供能量;另一方面,也可能与肿瘤细胞的增殖和侵袭能力相关^[28]。NSE 有望成为脑胶质瘤发生、发展的潜在分子标志物,为临床早期诊断和治疗脑胶质瘤提供新思路。此外,NSE 与 S100 钙结合蛋白 B(S100B)、髓鞘碱性蛋白等指标联合检测时,诊断的灵敏度、特异度明显升高(AUC=0.891;灵敏度=77.78%;特异度=89.23%)^[38]。

3 小结与展望

NSE 是反映神经损伤的生物标志物,血清和脑脊液 NSE 水平在脑卒中、中枢神经感染性疾病、新生儿 HIE、CO 中毒性脑病、免疫性脑部疾病、神经退行性疾病及脑胶质瘤中的变化与疾病的发生、发展和转归密切相关,NSE 有望成为脑部疾病的特征性标志物。但目前 NSE 在临床的推广应用还面临一定挑战。主要表现在:(1)NSE 在脑部疾病神经组织损伤早期诊断、病情演变和预后判断等方面具有重要意义,但 NSE 在不同种类脑部病变中的鉴别诊断价值尚未有相关研究支持,NSE 在不同脑部疾病中的具体作用机制也尚不明确。(2)NSE 单一指标检测在脑部疾病中的临床应用受到一定限制,NSE 联合其他指标可提高疾病诊断及病情评估的准确率。(3)标本溶血、离心不充分、标本储存时间和温度等因素可对 NSE 的测量准确性产生影响,因此,NSE 检测方法的统一、最佳采样时间和 NSE 临界值的确定及建立更标准的标本处理程序对提高 NSE 检测的灵敏度、特异度和准确度具有重要意义。

综上所述,随着 NSE 在脑部疾病研究中的不断深入和标本处理程序标准化的不断提升,NSE 在脑部疾病中的临床应用价值将进一步得到证实,以期得到更多、更好的临床研究成果,加速 NSE 研究向临床实践的最终转化。

参考文献

[1] CHAI G Q, BREWER J M, LOVELACE L L, et al. Expression, purification and the 1.8 angstroms resolution crystal structure of human neuron specific enolase[J]. J Mol Biol, 2004, 341(4): 1015-1021.

[2] 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.

[3] ZHAO H, SHANG F, QI M, et al. Related factors and a threshold of the maximum neuron-specific enolase value affecting the prognosis of patients with aneurysmal sub-

arachnoid hemorrhage[J]. Appl Bionics Biomech, 2022, 2022: 7596426.

[4] XU C M, LUO Y L, LI S, et al. Multifunctional neuron-specific enolase: its role in lung diseases[J]. Biosci Rep, 2019, 39(11): BSR20192732.

[5] ANDREOU D, STEEN N E, JØRGENSEN K N, et al. Lower circulating neuron-specific enolase concentrations in adults and adolescents with severe mental illness[J]. Psychol Med, 2023, 53(4): 1479-1488.

[6] 杨安权. CT 技术在评估急性缺血性脑卒中患者侧支循环中的应用效果观察[J]. 影像研究与医学应用, 2020, 4(13): 102-103.

[7] 王永锋. 64 排螺旋 CT 应用于超急性脑梗死的诊断价值分析[J]. 影像研究与医学应用, 2022, 6(2): 140-142.

[8] WANG K, HONG T, LIU W C, et al. Development and validation of a machine learning-based prognostic risk stratification model for acute ischemic stroke[J]. Sci Rep, 2023, 13(1): 13782.

[9] OH S H, LEE J G, NA S J, et al. The effect of initial serum neuron-specific enolase level on clinical outcome in acute carotid artery territory infarction[J]. Yonsei Med J, 2002, 43(3): 357-362.

[10] KHANDARE P, SALUJA A, SOLANKI R S, et al. Serum S100B and NSE levels correlate with infarct size and bladder-bowel involvement among acute ischemic stroke patients[J]. J Neurosci Rural Pract, 2022, 13(2): 218-225.

[11] 张要田, 王军宝, 马昌宝, 等. 创伤性脑出血患者脑水肿体积与血清 NSE、MMP-9、NGAL 的关系[J]. 实用心脑血管病杂志, 2023, 31(11): 31-34.

[12] 方富, 徐文华, 刘卫兵. NSE、S-100β 在基底节区高血压脑出血患者中的作用研究[J]. 中国医学创新, 2023, 20(1): 68-72.

[13] 彭其斌, 赵建农, 王鹏程. 脑脊液 SIL-2R、NSE 与血清炎症因子水平在中枢神经系统感染中的意义[J]. 中华医院感染学杂志, 2017, 27(13): 2939-2942.

[14] 张秀芳, 孙昭辉, 孙若鹏. 中枢神经系统感染患儿脑脊液神经元特异性烯醇化酶水平变化的临床意义[J]. 新医学, 2006, 37(8): 529-531.

[15] HUANG H Z, HU X F, WEN X H, et al. Serum neuron-specific enolase, magnetic resonance imaging, and electrophysiology for predicting neurodevelopmental outcomes of neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy: a prospective study[J]. BMC Pediatr, 2022, 22(1): 290.

[16] KELEN D, ANDORKA C, SZABÓ M, et al. Serum copeptin and neuron specific enolase are markers of neonatal distress and long-term neurodevelopmental outcome[J]. PLoS One, 2017, 12(9): e0184593.

[17] LIU B C, LAN H X, GAO N K, et al. The application value of combined detection of serum IL-6, LDH, S100, NSE, and GFAP in the early diagnosis of brain damage caused by neonatal asphyxia[J]. Iran J Public Health, 2023, 52(11): 2363-2371.

[18] ÇAKIR U, CERAN B, TAYMAN C. Two useful umbilical biomarkers for therapeutic hypothermia decision in patients with hypoxic ischemic encephalopathy with perinatal asphyxia: netrin-1 and neuron specific enolase[J]. *Fetal Pediatr Pathol*, 2022, 41(6):977-986.

[19] ZHANG L T, ZHAO J, HAO Q Q, et al. Serum NSE and S100B protein levels for evaluating the impaired consciousness in patients with acute Carbon monoxide poisoning[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2021, 100(25):e26458.

[20] ABDEL SALAM M E, ELAWADY E H, KHATER A S, 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.

[21] JUNG J W, LEE J H. Serum lactate as a predictor of neurologic outcome in ED patients with acute Carbon monoxide poisoning[J]. *Am J Emerg Med*, 2019, 37(5):823-827.

[22] XU L L, LIU X J, 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.

[23] LIU B Z, XIE Z S, LIU G H, et al. Elevated neuron-specific enolase and S100 calcium-binding protein B concentrations in cerebrospinal fluid of patients with anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis[J]. *Clin Chim Acta*, 2018, 480:79-83.

[24] LIU X, YU T T, ZHAO X B, et al. Risk factors and brain metabolic mechanism of sleep disorders in autoimmune encephalitis[J]. *Front Immunol*, 2021, 12:738097.

[25] 谢阳, 袁正洲, 刘梦兰. 复发缓解型多发性硬化患者血清 miR-326 表达水平与 NSE、MBP 水平变化的关系[J]. *中国免疫学杂志*, 2021, 37(17):2134-2137.

[26] SAÇMACI H, ÇAKIR M, ÖZCAN S S. Adropin and MOTS-c as new peptides: do levels change in neurodegenerative diseases and ischemic stroke? [J]. *J Biochem Mol Toxicol*, 2023, 37(2):e23246.

[27] HAO Y H, LIU X, ZHU R X. 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.

[28] DICHEV V, KAZAKOVA M, SARAFIAN V. YKL-40 and neuron-specific enolase in neurodegeneration and neuroinflammation[J]. *Rev Neurosci*, 2020, 31(5):539-553.

[29] ÖHRFELT A, JOHANSSON P, WALLIN A, et al. Increased cerebrospinal fluid levels of ubiquitin carboxyl-terminal hydrolase L1 in patients with alzheimer's disease[J]. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra*, 2016, 6(2):283-294.

[30] CHAVES M L, CAMOZZATO A L, FERREIRA E D, et al. Serum levels of S100B and NSE proteins in Alzheimer's disease patients[J]. *J Neuroinflammation*, 2010, 7:6.

[31] FERREIRA D, NORDBERG A, WESTMAN E. Biological subtypes of Alzheimer disease: A systematic review and meta-analysis[J]. *Neurology*, 2020, 94(10):436-448.

[32] PAPUC E, REJDAK K. Increased cerebrospinal fluid S100B and NSE reflect neuronal and glial damage in parkinson's disease[J]. *Front Aging Neurosci*, 2020, 12:156.

[33] 李欣, 范国锋, 陆健辉, 等. 血清神经元特异性烯醇化酶与老年帕金森病患者认知功能障碍的相关性[J]. *中国老年学杂志*, 2019, 39(14):3455-3458.

[34] 赵轶, 左博, 贾佳, 等. 血清 S100β、NSE、BDNF 水平与帕金森病合并认知功能障碍的相关性[J]. *中国临床医学*, 2023, 30(4):652-657.

[35] SANTAELLA A, KUIPERIJ H B, VAN RUMUND A, et al. Cerebrospinal fluid myelin basic protein is elevated in multiple system atrophy[J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2020, 76:80-84.

[36] ABDO W F, DE J D, HENDRIKS J C, et al. Cerebrospinal fluid analysis differentiates multiple system atrophy from Parkinson's disease[J]. *Mov Disord*, 2004, 19(5):571-579.

[37] KATAYAMA T, SAWADA J, TAKAHASHI K E, et al. Meta-analysis of cerebrospinal fluid neuron-specific enolase levels in Alzheimer's disease, Parkinson's disease, dementia with Lewy bodies, and multiple system atrophy[J]. *Alzheimers Res Ther*, 2021, 13(1):163.

[38] 李月, 郑燎源. 脑胶质瘤患者手术前后血清 S100B、髓鞘碱性蛋白、神经元特异性烯醇化酶水平变化及其临床意义[J]. *实用医院临床杂志*, 2020, 17(6):119-123.

[39] 丁慧, 师秋霞, 朱国华. 血清 NSE S100B 和 MBP 水平与脑胶质瘤患者病情严重程度关系分析[J]. *河北医学*, 2022, 28(8):1307-1311.

[40] 张敏, 牛发良, 赵东霞. CA199、NSE、CA153、CEA 联合检测在脑胶质瘤诊断及预后分析中的应用[J]. *国际检验医学杂志*, 2021, 42(3):288-292.