

神经元特异性烯醇化酶在急性脑梗死中的研究进展

林萃才

【中图分类号】 R743.3 【文献标识码】 A 【文章编号】 1007-0478(2019)01-0122-05
【DOI】 10.3969/j.issn.1007-0478.2019.01.032

近十年来越来越多的研究发现,神经元特异性烯醇化酶(NSE)是急性脑梗死(ACI)的敏感性生化指标。它在脑脊液或血液中的水平对急性脑梗死的预测、诊断、评估脑梗死面积、体积、部位、判断病情严重程度、病情进展及治疗预后具有重要的临床意义。

随着社会的进步,人类寿命的延长,中老年人脑梗死发病率呈逐年升高的趋势。脑梗死不仅有较高发病率,还有较高致残率及病死率的特点;不仅危及患者的身体健康,还给社会和家庭带来沉重的负担。脑梗死早期头颅CT或MRI较难发现病灶,早期评估脑梗死部位、面积、估计病情进展及预后给临床医生带来极大的困扰。急性脑梗死在很大程度上仍是一种临床诊断,并且至今临床上仍缺乏一种特异性、敏感性的早期监测神经损伤的理想生化指标。生物学标志物在急性脑梗死的诊断、治疗和预后评估等方面中的应用是1个新兴的、迅速发展的领域。近年来脑梗死后神经细胞缺血缺氧导致受损或崩解后释放出来的活性物质引起国内外学者的一致关注,其中神经元特异性烯醇化酶(NSE)被认为是脑组织损伤的特异性、敏感性标志物。随着研究的深入,大量动物实验及临床研究表明NSE与脑梗死的早期诊断、病情严重程度、病情变化、临床预后密切相关。本研究就NSE在急性脑梗死中的应用综述如下。

1 NSE的理化特征及分布

烯醇化酶是细胞中的一种糖酵解酶,是无氧酵解过程中催化 α -磷酸甘油酸转变成成为磷酸烯醇式丙酮酸的关键酶。烯醇化酶具有五种同质二聚体烯醇化酶同工酶,分别为 $\alpha\alpha$ 、 $\beta\beta$ 、 $\gamma\gamma$ 、 $\alpha\beta$ 与 $\alpha\gamma$ 。其中 $\gamma\gamma$ 亚单位组成的同工酶为神经元和神经内分泌细胞所特有,故命名为神经元特异性烯醇化酶(NSE)。NSE在血液中水平很低,在正常人脑组织中水平最高。当神经细胞受损伤时NSE大量从细胞内释出,首先脑脊液中的NSE水平升高,随后NSE从受损的血脑屏障进入血液循环中,所以血液中可检测到NSE水平升高,其水平的升高可以特异性地提示神经细胞受损。NSE的释放量与神经细胞死亡数量呈显著正相关^[1]。

2 NSE对急性脑梗死的敏感性

急性脑梗死的诊断目前尚停留在临床诊断中,临床上尚缺乏早期辅助诊断脑梗死的生化指标。朱青川^[2]的研究发

现NSE可作为脑梗死的敏感性实验室指标。刘家敏等^[3]研究发现急性脑梗死患者入院时CT检查未见异常者NSE水平呈逐渐升高,与健康对照组比较有明显差异($P<0.05$),且早于影像学改变。熊旭明等^[4]通过一系列研究后认为NSE水平与脑梗死严重程度呈正相关,大脑缺血缺氧后1h患者血清及脑脊液中NSE水平明显增高,与健康对照组比较差异有统计学意义($P<0.01$)。周代伟等学者^[5]研究指出超急性脑梗死3h后血清NSE水平可见升高。何建平^[6]人研究指出急性脑梗死患者在发病6h后NSE水平明显升高。房金凤等^[7]人在34例急性脑梗死研究中发现脑梗死患者与健康对照组比较,在发病12h后NSE水平差异具有统计学意义($P<0.05$)。可见脑梗死后早期血中NSE水平明显增高,且早于头颅影像学改变。NSE水平对急性脑梗死的敏感性较头颅CT高。

3 NSE在脑梗死预测中的意义

脑梗死具有较高发病率、致残率及病死率,让多少中老年人对自己是否会患病忧心忡忡。Alina González-Quevedo等^[8]学者对101例高血压病患者的研究发现血清NSE水平可作为预测高血压病亚临床脑损伤和未来血管事件的生物学标志物。李雪斌等^[9]人研究发现在短暂性脑缺血发作(TIA)患者中血清NSE水平增高组在12个月内的脑梗死发生率较血清NSE水平正常组明显增高($P<0.01$)。血清NSE水平增高是TIA患者近期内发展成为脑梗死的参考因素之一。综上所述,NSE在脑梗死预测中有其重要的临床意义。

4 NSE在急性脑梗死(ACI)与短暂性脑缺血发作(TIA)鉴别诊断中的意义

ACI和TIA 24h内鉴别诊断目前困扰着大多数临床工作者。黄伟雄等^[10]人在40例脑梗死和30例短暂性脑缺血发作患者的研究中发现,急性脑梗死组血清NSE水平高于短暂性脑缺血发作组($P<0.05$)。血清中NSE高表达有可能提示超早期脑梗死,而低表达可能是TIA,检测血清NSE水平可以在血清学上为鉴别超早期急性脑梗死及短暂性脑缺血发作提供1个有临床意义的指标,对指导临床用药有积极的意义。邓燕^[11]等人的研究发现脑梗死患者血清NSE平均水平高于TIA组($P<0.05$)。张华等^[12]人的研究同样发现急性脑梗死患者NSE血清水平与短暂脑缺血发作比较有明显差异($P<0.01$)。杨德本等^[13]人的研究也得出同样

的结论:NSE 对早期脑梗死与短暂性脑缺血发作有鉴别诊断价值。

5 NSE 在进展性脑梗死诊断中的意义

由于进展性脑梗死神经元持续性损害,患者病情进行性加重,病死率明显升高,早期诊断进展性脑梗死对预防及治疗的临床意义较大。目前临床尚缺乏辅助诊断进展性脑梗死的生化指标,进展性脑梗死的诊断主要依靠临床诊断。王鹏飞等^[14]人动态监测 30 例进展性脑梗死组患者入院后 24、36、48、72 h 血清 NSE 水平明显高于无进展组($P<0.01$)。得出 NSE 水平可能是进展性脑卒中的有效预测指标。张咏等人^[15]在对 600 例 ACI 的研究中发现 ACI 组血清 NSE 水平明显高于健康对照组。非进展性脑梗死患者 NSE 峰值出现在 3 d。进展性脑梗死患者 NSE 高峰延迟。王白灵等^[16]学者对 285 例急性脑梗死的研究发现非进展性脑梗死患者 NSE 高峰出现在 36 h,进展性脑梗死患者 NSE 72 h 内持续性增高,并且 2 组相比进展组患者血清 NSE 水平在发病后 12、24、36、48、72 h 明显增高($P<0.01$)。

6 NSE 在脑梗死后继发脑出血诊断中的意义

脑梗死后继发脑出血目前诊断主要依靠头颅 CT,临床治疗上相对滞后。Bum Joon Kim 等^[17]学者通过 83 例急性脑梗死患者的连续 NSE 水平检测发现,通过多因素分析验证第 2 个 NSE 峰值与出血性转化独立关联。有 2 个 NSE 峰的患者出血性转化的发生率显著升高。缺血性脑卒中急性期的连续 NSE 水平分析有助于监测出血性转化。但目前此项研究甚少,尚有待临床工作者进一步研究。

7 NSE 在脑梗死后脑水肿严重程度预防中的意义

在脑梗死急性期缺血缺氧的脑细胞发生脑水肿,压迫病灶周围脑组织,严重可致使颅内压急剧增高,导致脑疝形成。脑疝是急性脑梗死最主要的致死原因。因此,如何早期而准确的评估脑水肿及其发展趋势,及时正确干预脑水肿发展进程,预防脑疝形成也就成为了临床重症 ACI 患者抢救成败的关键之一。王文涛等^[18]人应用扰动系数检测脑梗死后脑水肿,研究发现不同面积 ACI 组患者在各时间点患侧扰动系数值明显高于对照组,其数值与血清 NSE 水平波动变化趋势一致,即不同面积 ACI 组患者血清 NSE 水平越高,患侧扰动系数值越高,脑水肿的程度越严重,不同面积 ACI 患者血清 NSE 水平与其脑水肿的程度呈正相关。

8 NSE 水平在脑梗死后的峰值表达时间

NSE 水平在脑梗死后何时开始出现升高,何时出现高峰,何时出现下降目前研究众说纷纭,主要有以下几种结论。曲艳霞^[19]动态观察 22 例发病 36 h 内入院并存活的大脑梗死患者发现,患者入院后 NSE 水平升高,NSE 水平 72 h 达高峰,以后均逐渐下降。刘家敏等^[3]人研究发现脑梗死组患者入院当日血浆 NSE 水平明显升高,第 3 d 达高峰,第 7 d 后明显下降,第 14 d 后则降到的水平和健康对照组比较无明显差

异($P>0.05$)。刘少平等^[20]人对 73 例急性脑梗死的研究发现 NSE 水平在发病后第 4 d 达到峰值。王文涛等^[18]人研究发现不同面积 ACI 组在入院第 2 d 血清 NSE 水平明显高于健康对照组($P<0.05$)。ACI 组患者血清 NSE 水平于入院第 3 d 开始升高,第 5 d 达到高峰,第 7 d 又降低。Bum Joon Kim 等^[17]学者通过对 83 例发病 24 h 内入院的缺血性脑卒中患者进行连续 5~7 d 的检测发现,急性脑梗死患者 NSE 水平的连续变化可分为 5 种类型:无明显改变型、连续下降型、持续增长型、单波峰型及双波峰型;单峰者高峰大概出现在第 3 d;双峰者第 1 个高峰大概出现在第 2 d,第 2 个高峰大概出现在第 4~5 d。其中双波峰者初始损伤体积往往较大。综上所述,大多数学者的实验结果表明,脑梗死后患者 NSE 水平开始升高,第 1~5 d NSE 水平可出现不同的增长波形,大多数患者 7 d 后 NSE 水平开始下降,第 14 d 恢复正常水平。

9 NSE 与脑梗死的严重程度

熊旭明等^[4]通过研究后认为 NSE 水平与脑梗死严重程度呈正相关,大脑缺血缺氧发生后 1 h 患者血清及脑脊液中 NSE 水平明显升高,与健康对照组相比差异有统计学意义($P<0.01$)。随着缺血缺氧程度的减弱,NSE 水平渐降低。毛辰波等^[21]人在 88 例急性脑梗死研究中根据神经功能缺损评分区分病情严重程度后发现,轻、中、重度脑梗死组间的 NSE 水平差异均有统计学意义($P<0.05$)。曹风华等^[22]人根据神经功能缺损程度(NDS)评分标准将 82 例急性脑梗死患者分为轻型组(0~15 分, $n=28$),中型组(16~30 分, $n=30$),重型组(31~45 分, $n=24$),结果显示:不同程度神经功能缺损的 ACI 患者之间血清 NSE 水平存在显著性差异($P<0.05$)。Anuradha Bharosay 等^[23]学者在 150 例脑梗死患者的研究中同样发现血清 NSE 水平与脑卒中严重程度呈正相关($r=0.919$; $P=0.001$)。Sana Zaheer 等^[24]学者在 75 例的脑梗死研究中发现血清 NSE 水平在缺血性脑卒中的最初几天可以作为预测脑卒中严重程度的有用指标。Harsh Vardhan Singh 等^[25]学者对 100 例脑梗死的研究发现血清 NSE 水平与神经功能缺损程度相关($r=0.8$, $P=0.001$)。缺血性脑卒中患者血清 NSE 水平明显高于正常对照组[(17.95 ± 4.54) ng/mL vs (7.48 ± 1.51) ng/mL], P 均 <0.05 。综上所述,脑梗死程度越严重,损伤和死亡崩解的神经元越多,血脑屏障受损害的程度越高,释放入血的 NSE 水平越高,血浆中 NSE 水平就越高。故检查急性脑梗死患者血清 NSE 水平可评估患者脑梗死的严重程度。

10 NSE 与脑梗死面积

王正海等^[26]在 60 例急性脑梗死研究中得出结论:脑梗死损伤面积越大的患者 NSE 水平越高,急性脑梗死的大面积组比小面积组 NSE 的水平显著增高($P<0.01$)。毛辰波等^[21]人在 88 例急性脑梗死研究中发现不同脑梗死面积(大面积梗死:直径 >3 cm 且合并 2 个脑解剖部位;中面积梗死:直径 1.5~3.0 cm;小面积梗死:直径 <1.5 cm) NSE 水平差异均有统计学意义($P<0.05$)。刘少平等^[20]人采用 Adama

分类法,即按梗死灶大小分为大梗死($>3.00\text{ cm}$,累及2个以上脑解剖部位)共23例、小梗死($1.50\sim 3.00\text{ cm}$)共19例和腔隙性梗死($<1.50\text{ cm}$)共31例,研究发现各脑梗死组之间因梗死面积的大小不同NSE水平差异有统计学意义($P<0.05$)。还有许多临床研究也得出以上同样的结论。但是Malgorzata等^[27]学者在71例脑梗死和41例健康对照组研究中却得出不同的结论,即NSE水平与脑梗死面积无相关性。可见大多数学者认为脑梗死早期血中NSE水平与脑梗死面积呈正相关,脑梗死面积越大,血清NSE水平越高。

11 NSE与脑梗死体积

王鹏飞等^[14]对150例脑梗死患者研究结果是急性脑梗死患者NSE水平与脑梗死体积呈正相关($r=0.65\sim 0.75$, $P<0.01$)。陈曦等^[28]人对急性脑梗死的研究发现大体积($>10\text{ cm}^3$)脑梗死组、中度体积($4\sim 10\text{ cm}^3$)脑梗死组和小体积($<4\text{ cm}^3$)脑梗死组患者每2组NSE水平比较,NSE水平差异有统计学意义($P<0.05$)。黄招君等^[29]人依据Pullicino公式计算脑梗死体积,将患者分为大($>10\text{ cm}^3$)、中($5\sim 10\text{ cm}^3$)、小($<5\text{ cm}^3$)梗死灶组,研究发现大、中、小梗死灶组NSE水平均高于健康对照组(P 均 <0.01),并且大梗死灶组 $>$ 中梗死灶组 $>$ 小梗死灶组NSE水平(P 均 <0.01)。脑梗死体积大小与NSE水平亦呈显著正相关($r=0.719$, $P=0.000$)。Sana Zaheer等^[24]学者在75例脑梗死的研究中同样发现,脑梗死第1dNSE水平与CT扫描所见脑梗死体积呈正相关($r=0.955$, $P<0.001$)。综上所述,脑梗死早期NSE水平与脑梗死体积呈正相关。

12 NSE与脑梗死的部位

大脑皮层的神经元较皮层下丰富,然而NSE特异性地存在于神经元中,且其位置表浅,蛋白质更容易释放至血液和脑脊液中。因此,皮层梗死后血清NSE水平明显增高^[30]。赵路等^[30]人在88例急性脑梗死患者研究中将脑梗死组根据梗死位置分为皮层组和皮层下组,皮层组梗死部位包括大脑半球、脑叶及小脑半球,皮层下组梗死部位包括半卵圆、基底节、内囊、侧脑室旁、胼胝体、丘脑及脑干,研究发现梗死位置位于皮层者血清NSE水平明显高于皮层下者($P=0.002$)。然而章彩娣等^[31]人的研究却发现对额叶、颞叶、顶枕叶和基底节梗死组的血浆NSE水平进行方差分析,血浆NSE水平差异无统计学意义($P>0.05$)。黄招君等^[29]人研究145例ACI患者也发现梗死灶在大脑半球、基底节、小脑及脑干组的NSE水平组间比较,差异无统计学意义($P>0.05$),不同梗死部位血清NSE水平差异无统计学意义。邓洁等^[32]人依据牛津郡社区卒中计划(OCSP)分型法将615例急性脑梗死患者分为4组:完全前循环梗死组、部分前循环梗死组、后循环梗死组和腔隙性梗死组,研究发现各组NSE水平均显著高于对照组($P<0.01$),且各组间NSE水平比较差异有统计学意义(P 均 <0.05)。这提示血清NSE水平检测可作为急性脑梗死患者临床早期OCSP分型的辅助手段。无独有偶,叶珊、林绍鹏等^[33]学者在100例急性脑

梗死的研究中也得出同邓洁等人同样的结果。因此,大多数学者认为NSE水平在神经系统定位诊断方面有辅助作用。

13 NSE与脑梗死后NIHSS评分

由于NSE与脑梗死严重程度密切相关,而美国国立卫生院卒中量表(NIHSS)是脑梗死严重程度的评分量表,因此NSE与NIHSS有明显相关性。赵路等^[30]人在88例急性脑梗死研究中根据(NIHSS)评估脑梗死组入院病情严重程度,把患者分为轻型组(NIHSS <5 分)、中型组(NIHSS为 $5\sim 20$ 分)及重型组(NIHSS >20 分)。研究发现相邻2组间NSE水平差异有统计学意义(P 均 <0.05)。这提示NSE与NIHSS密切相关。邓洁等^[32]人依据中国脑血管病防治指南将278例ACI患者分为大面积梗死组(脑梗死灶面积累积超过一脑叶或最大横段面直径 $>5\text{ cm}$)、中面积梗死组(脑梗死灶最大横断面直径 $3.1\sim 5\text{ cm}$)、小面积梗死组(脑梗死灶最大横断面直径 $1.6\sim 3\text{ cm}$)及腔隙性梗死组(脑梗死灶直径 $\leq 1.5\text{ cm}$),研究发现各组NSE水平与相应NIHSS评分呈正相关($r=0.73$, $P=0.03<0.05$)。

14 NSE与脑梗死的预后

在NSE水平与脑梗死早期预后的研究中曲艳霞^[19]发现大面积脑梗死死亡患者较存活患者血清中NSE水平明显升高($P<0.05$)。赵路等^[30]人在88例急性脑梗死研究中发现脑梗死组预后不良患者入院血清NSE水平高于预后良好组($P<0.05$)。脑梗死组病情恶化患者入院血清NSE水平高于病情未恶化组($P<0.05$)。余名华^[34]在急性脑梗死NSE研究中发现急性脑梗死预后良好组各时点血清NSE水平低于不良组($P<0.05$)。国外Anuradha Bharosay等^[23]学者在150例脑梗死患者的研究中同样发现血清NSE对判断脑梗死预后具有较高的预测价值。Sana Zaheer等^[24]学者对75例脑梗死的研究也发现NSE是脑梗死早期功能预后的有用指标。Harsh Vardhan Singh等学者^[25]在100例脑梗死研究中发现血清NSE对急性脑卒中后早期运动神经功能的预后具有较高的预测价值。林绍鹏等^[35]学者在100例急性脑梗死的研究中更是把预后良好与否的血清NSE水平进行了详细研究,预后不良组急性期血清NSE水平为 $13.8(11.2\sim 18.8)\text{ mg/L}$,预后良好组为 $10.8(9.7\sim 12.7)\text{ mg/L}$ ($P<0.001$)。NSE水平对脑梗死远期预后研究中章彩娣等^[31]人的研究发现不同神经功能恢复状态的ACI患者血浆NSE水平差异有统计学意义($P<0.05$)。ACI患者神经功能恢复越差,血浆NSE水平越高。综上所述,NSE在急性脑梗死早期和远期预后中均有很高的预测价值。

15 NSE与脑梗死后认知功能障碍的关系

目前许多研究均发现,脑梗死后NSE水平与认知功能障碍关系密切。郭继东等^[36]人研究206例急性脑梗死患者后认为急性脑梗死合并认知功能障碍者NSE水平高于无认知障碍者,且随认知障碍程度增加,血清NSE水平也明显增加,轻中重度认知障碍间NSE水平差异显著($P<0.05$)。王

相斌等^[37]人研究发现脑梗死后出现认知障碍的患者其认知障碍越严重,血清 NSE 水平越高,并且神经功能损害越严重。王薇等^[38]人在 106 例脑梗死患者的研究中发现认知障碍组血清 NSE 水平明显高于非认知障碍组($P<0.05$),线性相关分析显示认知障碍评分与 NSE 水平有一定相关性。

16 问题与展望

血清 NSE 水平是急性脑梗死的敏感性生化指标,敏感性较头颅 CT 高,其水平测定对预测脑梗死及辅助急性脑梗死诊断、评估脑水肿、脑梗死面积、部位、病情进展及预后均具有临床实用价值。因此,在对患者的治疗中也可以将 NSE 水平作为评估治疗合理性的重要指标。另外,运用血清 NSE 水平检测比一般影像学具有及时、费用少、无辐射损伤及检查方便、减少患者搬动等众多优点。因此,NSE 水平在急性脑梗死的预测、诊断、治疗、预后等方面有较大的临床应用前景,但是至少存在以下 3 点不足:(1)NSE 在临床上述的应用中尚需要进行量化,需进一步多中心及大样本的试验及临床研究;(2)NSE 在脑梗死后的峰值出现的时间上及在脑梗死后继发脑出血的预测中尚处在不一致的研究结果,有待医学工作者的进一步努力;(3)目前大多数脑梗死与 NSE 水平的研究停留在血清水平上,理论上脑梗死后脑脊液 NSE 水平上升快于血清 NSE,所以脑脊液 NSE 水平与脑梗死的关系研究,特别是大面积脑梗死及脑梗死后继发脑出血与脑脊液 NSE 水平的表达可以是未来的研究新方向。

参 考 文 献

- [1] 宁海波,徐秀芝,林黎明. 脑血管病与神经元特异性烯醇化酶的关联[J]. 武警后勤学院学报(医学版),2014,23(4):365-368.
- [2] 朱青川. 急性脑梗死患者血清 NSE 及 S-100B 蛋白动态变化及意义[J]. 中外医学研究,2017,15(10):54-55.
- [3] 刘家敏,于吉友,刘斌,等. 急性脑梗死患者血浆 NSE、D-二聚体的动态监测的临床研究[J]. 脑与神经疾病杂志,2014,22(6):460-463.
- [4] 熊旭明,谢富华,高聪,等. NSE 及 EPO-R 在成人重症缺血缺氧性脑损伤中的表达及意义[J]. 广东医学,2010,31(9):1149-1150.
- [5] 周代伟,陈彬,曹阳,等. 生脉注射液对大鼠脑缺血再灌注损伤的影响[J]. 临床医学工程,2013,20(9):1084-1086.
- [6] 何建平,王小艳,梁志乐. 缺血性脑卒中血清神经元特异性烯醇化酶的变化及其意义[J]. 实用医学杂志,2017,33(4):612-615.
- [7] 房金凤,王亮,祁昭序,等. 急性脑梗死血清 NSE 和 S100 β 含量动态变化研究[J]. 北华大学学报(自然科学版),2015,16(5):624-626.
- [8] Gonzalez-Quevedo A, Gonzalez-Garcia S, Hernandez-Diaz Z, et al. Serum neuron specific enolase could predict subclinical brain damage and the subsequent occurrence of brain related vascular events during follow up in essential hypertension[J]. J Neurol Sci,2016,363:158-163.
- [9] 李雪斌,韦世革,潘耀新,等. 血清神经元特异性烯醇酶检测在短暂性脑缺血发作中应用价值的探讨[J]. 广西医学,2003,25(9):1591-1593.
- [10] 黄伟雄,李玉权,刘锦仪,等. 缺血性脑血管病血清 NSE 的表达

及临床价值研究[J]. 中华全科医学,2012,10(8):1225-1226.

- [11] 邓燕,刘云诗,陈首名,等. 血清缺血修饰蛋白和神经元特异性烯醇化酶联合检测对短暂性脑缺血发作的临床意义[J]. 现代诊断与治疗,2015,26(1):8-10.
- [12] 张华,张苗,张微微. 急性脑卒中患者血清 S-100B 蛋白和神经元特异性烯醇化酶的动态变化[J]. 北京医学,2004,26(1):26-29.
- [13] 杨德本,许可,陈建业,等. 急性脑卒中患者血清神经元特异性烯醇化酶、S-100B 蛋白、髓鞘碱性蛋白水平的变化[J]. 中国神经免疫学和神经病学杂志,2006,13(5):310-312.
- [14] 王鹏飞,赵仁亮,徐爱敏,等. S-100b 蛋白、神经元特异性烯醇化酶与进展性卒中的关系[J]. 中国实用神经疾病杂志,2010,13(10):11-13.
- [15] 张咏,潘全保,周中华,等. 神经元特异性烯醇化酶与急性脑梗死的关系探讨[J]. 中国当代医药,2011,18(10):31-32.
- [16] 王百灵,高振波. 血清神经元特异性烯醇化酶水平与前循环进展性卒中关系的研究[J]. 中国卫生标准管理 CHSM,2016,7(14):33-34.
- [17] Kim BJ, Kim YJ, Ahn SH, et al. The second elevation of Neuron-Specific enolase peak after ischemic stroke is associated with hemorrhagic transformation[J]. Journal of Stroke & Cerebrovascular Diseases,2014,23(9):2437-2443.
- [18] 王文涛,石秋艳. 脑梗死急性期血浆 NSE、S-100b 蛋白浓度变化与脑水肿关系的研究[J]. 中华中医药学刊,2015,9(33):2249-2251.
- [19] 曲艳霞. 急性大面积脑梗死患者血清神经元特异性烯醇化酶、S100 蛋白含量的变化[J]. 中国医药指南,2012,10(4):222-223.
- [20] 刘少平,韩利蓉. 急性脑梗死血清 Hcy,hs-CRP 及 NSE 的水平变化[J]. 心脑血管病防治,2016,16(2):127-128.
- [21] 毛辰波,王俊青. 急性脑梗死患者血清 NSE,hs-CRP 和 D-D 水平的临床观察[J]. 健康研究,2017,1(37):83-84.
- [22] 曹风华,吴正福,陈鹏,等. 急性脑梗死患者血清同型半胱氨酸、D-二聚体和神经元特异性烯醇化酶水平的变化及其临床意义[J]. 现代生物医学进展,2014,14(3):542-574.
- [23] Bharosay A, Bharosay VV, Varma M, et al. Correlation of brain biomarker neuron specific enolase (NSE) with degree of disability and neurological worsening in cerebrovascular stroke[J]. Indian J Clin Biochem,2012,27(2):186-190.
- [24] Zaheer S, Beg M, Rizvi I, et al. Correlation between serum neuron specific enolase and functional neurological outcome in patients of acute ischemic stroke[J]. Ann Indian Acad Neurol,2013,16(4):504-508.
- [25] Singh HV, Pandey A, Shrivastava AK, et al. Prognostic value of neuron specific enolase and IL-10 in ischemic stroke and its correlation with degree of neurological deficit[J]. Clin Chim Acta,2013,419:136-138.
- [26] 王正海,张玉慧,孙群,等. NSE、HCY、H-FABP 联合检测在急性脑梗死诊断中的意义[J]. 右江民族医学院学报,2013,35(4):507-509.
- [27] Kaca-Orynska M, Tomasiuk R, Friedman A. Neuron-specific enolase and S100B protein as predictors of outcome in ischemic stroke[J]. Neurologia i Neurochirurgia Polska 2010,44(5):459-463.
- [28] 陈曦,李丹,王亮. 急性脑梗死患者 CD62p 及 NSE 水平变化[J]. 中国老年学杂志,2014,34(24):7078-7079.

- [29] 黄招君,李辉华,李名生. 神经元特异性烯醇化酶与急性脑梗死的相关性研究[J]. 中国医药科学,2013,3(23):12-14.
- [30] 赵露,韩冬,冯娟,等. 急性脑梗死血清神经元特异性烯醇化酶质量浓度与病情及预后关系研究[J]. 中国实用内科杂志,2014,34(5):484-487.
- [31] 章彩娣,陈爱娟,李剑. 脑梗死患者血浆NSE的检测及临床意义[J]. 放射免疫学杂志,2013,26(4):513-514.
- [32] 邓洁,王定佑,杨江勇. 血清神经元特异性烯醇化酶检测在缺血性脑卒中临床分型中的应用[J]. 海南医学,2015,26(17):2583-2584.
- [33] 叶珊,林绍鹏,解龙昌. 血清神经元特异性烯醇化酶水平与缺血性卒中脑损伤程度的相关性[J]. 天津医药,2014,7(7):674-676.
- [34] 余名华. 血清神经元特异性烯醇化酶作为脑卒中昏迷患者预后

判断指标的分析[J]. 吉林医学,2015,36(13):2763-2764.

- [35] 林绍鹏,殷建瑞. 血清神经元烯醇化酶水平对急性脑梗死患者转归的预测价值[J]. 山东医药,2014,54(4):7-9.
- [36] 郭继东,张晓杰. 急性脑梗死患者神经元特异性烯醇化酶水平检测的临床意义[J]. 中国老年学杂志,2010,30(22):3395-3396.
- [37] 王相斌,宋福聪,郭鹏,等. 卒中后认知功能障碍与神经元特异性烯醇化酶相关性研究[J]. 河北医药,2010,32(11):1360-1361.
- [38] 王薇,付长友,臧兆萍,等. 脑梗死后患者认知障碍与血清脑源性神经营养因子和神经元特异性烯醇化酶表达的关系[J]. 中国老年学杂志,2017,7(13):3219-3220.

(2018-07-22 收稿)

(上接第121页)

- [33] Yung YC. Lysophosphatidic acid signaling may initiate fetal hydrocephalus[J]. Sci Transl Med, 2011,3(99):99ra87.
- [34] Corcoran A, O'Connor JJ. Hypoxia-inducible factor signalling mechanisms in the central nervous system[J]. Acta Physiol (Oxf),2013,208(4):298-310.
- [35] Hansson GK, Hermansson A. The immune system in atherosclerosis[J]. Nature Immunology, 2011, 12(3): 204-212.
- [36] Weber C, Noels H. Atherosclerosis: current pathogenesis and therapeutic options [J]. Nature Medicine, 2011, 17(11): 1410-1422.
- [37] LIN Chi-lou, Chen CN, LIN Po-wei, et al. Lysophosphatidic acid regulates inflammation-related genes in human endothelial cells through LPA(1) and LPA(3)[J]. Biochemical and Biophysical Research Communications, 2007, 363(4): 1001-1008.
- [38] Bot M, Bot I, Lopez-vales R, et al. Atherosclerotic lesion progression changes lysophosphatidic acid homeostasis to favor its accumulation [J]. The American Journal of Pathology, 2010, 176(6): 3073-3084.
- [39] Ramagopalan SV, Dobson R, Meier UC, et al. Multiple scler-

osis: risk factors, prodromes, and potential causal pathways [J]. Lancet Neurology, 2010, 9(7): 727-739.

- [40] Dominguez-pinos D, DM. Ependymal denudation and alterations of the subventricular zone occur in human fetuses with a moderate communicating hydrocephalus[J]. Journal of Neuropathology and Experimental Neurology, 2005, 64(7): 595-604.
- [41] Balood M, Zahednasab H, Siroos BA, et al. Elevated serum levels of lysophosphatidic acid in patients with multiple sclerosis[J]. Human Immunology, 2014, 75(5): 411-413.
- [42] Goetzl EJ, Mei B. Lysophosphatidic acid and sphingosine 1-phosphate protection of T cells from apoptosis in association with suppression of Bax[J]. Journal of Immunology, 1999, 162(4): 2049-2056.
- [43] Bowden NA. Preliminary investigation of gene expression profiles in peripheral blood lymphocytes in schizophrenia [J]. Schizophrenia Research, 2006, 82(2/3): 175-183.
- [44] Harrison MS. LPA1 receptor-deficient mice have phenotypic changes observed in psychiatric disease[J]. Molecular and Cellular Neuroscience, 2003, 24(4): 1170-1179.

(2018-10-07 收稿)