

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2024.15.017

缺血性脑卒中 SD 大鼠血清、脑脊液中 NSE、MBP 水平及其与神经功能缺损评分和脑梗死体积的相关性*

牛莉莉,王亚萍,张英,李建明,阎萍[△]

昌吉回族自治州人民医院检验科,新疆昌吉 831100

摘要:目的 探讨缺血性脑卒中 SD 大鼠血清、脑脊液中神经元特异性烯醇化酶(NSE)、髓鞘碱性蛋白(MBP)水平及其与神经功能缺损评分和脑梗死体积的相关性。**方法** 购买 SD 大鼠进行大脑中动脉闭塞缺血模型造模手术,将术后成功造模的大鼠随机分为 8 组,每组 8 只,术后 8 h 进行神经功能缺损评分,术后在 8 h、12 h、1 d、3 d、5 d、7 d 及 21 d 时间段采集腹腔静脉血及抽取延髓脑脊液后,断头取脑,进行 0.4% 的 2,3,5-氯化三苯基四氮唑大脑染色测定脑梗死体积,并检测 NSE 及 MBP 水平。采用 Spearman 相关对血清、脑脊液 NSE、MBP 水平与脑梗死体积和神经功能缺损评分的相关性进行分析。**结果** 各组血清、脑脊液中 NSE 和 MBP 水平在术后 8 h 开始升高,3 d 达峰值,7 d 下降至与对照比较差异无统计意义($P>0.05$);术后 8 h 至 5 d,脑脊液 NSE 和 MBP 水平明显高于血清。血清、脑脊液 NSE、MBP 水平与脑梗死体积、神经功能缺损评分均呈正相关($P<0.05$)。**结论** 血清、脑脊液中 NSE、MBP 为脑梗死的新型标志物,通过动物实验可为临床患者标本采集推荐最佳时间窗口。

关键词:SD 大鼠动物模型; 外周静脉血; 脑脊液; 神经功能缺损评分; 脑卒中; 脑梗死; 神经元特异性烯醇化酶; 髓鞘碱性蛋白

中图法分类号:R743.3;R446.1

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2024)15-2226-05

Levels of NSE and MBP in serum and CSF of SD rats with ischemic stroke and their correlation with neurological deficit score and cerebral infarct volume*

NIU Lili, WANG Yaping, ZHANG Ying, LI Jianming, YAN Ping[△]

Department of Clinical Laboratory, Changji Hui Autonomous Prefecture

People's Hospital, Changji, Xinjiang 831100, China

Abstract: **Objective** To investigate the levels of neuron-specific enolase (NSE) and myelin basic protein (MBP) in serum and cerebrospinal fluid of SD rats with ischemic stroke and their correlations with neurological deficit score and cerebral infarction volume. **Methods** SD rats were purchased to establish the middle cerebral artery occlusion ischemia model. The successful modeling rats were randomly divided into 8 groups, 8 rats in each group. The neurological deficit score was performed 8 hours after operation. At 8 h, 12 h, 1 d, 3 d, 5 d, 7 d and 21 d after operation, abdominal venous blood and cerebrospinal fluid were collected, and brains were removed. 0.4% 2,3,5-triphenyltetrazolium chloride brain staining was used to measure cerebral infarction volume, and the levels of NSE and MBP were detected. Spearman correlation was used to analyze the correlation between serum and cerebrospinal fluid NSE, MBP levels and cerebral infarction volume and neurological deficit score. **Results** The levels of NSE and MBP in serum and cerebrospinal fluid began to increase at 8 h after operation, reached the peak at 3 d, and decreased to no significant difference compared with the control group at 7 d after operation in each group ($P>0.05$). From 8 h to 5 d after operation, the levels of NSE and MBP in CSF were significantly higher than those in serum. The levels of NSE and MBP in serum and CSF were positively correlated with cerebral infarction volume and neurological deficit score ($P<0.05$). **Conclusion** NSE and MBP in serum and cerebrospinal fluid are new markers of cerebral infarction, and the best time window for specimen collection can be recommended for clinical patients through animal experiments.

Key words: SD rat model; peripheral venous blood; cerebrospinal fluid; neurological deficit score; stroke; cerebral infarction; neuron specific enolase; myelin basic protein

* 基金项目:新疆维吾尔自治区自然科学基金资助项目(2020D01A03)。

作者简介:牛莉莉,女,副主任技师,主要从事临床血液学及基础方面的研究。 [△] 通信作者, E-mail:52524964@qq.com。

缺血性脑卒中又称脑梗死,是指因大脑血液供应阻碍,缺血及缺氧导致的脑组织的缺血性坏死或软化^[1-2]。近年来,随着我国人口老龄化及生活方式、饮食结构的改变,脑梗死的发病率有所增高并且呈低龄化趋势,有学者统计,急性期脑梗死的病死率可高达 20%,发病前基本无特殊征兆及不适,仅仅数分钟或数小时便发生局部神经障碍及功能受损,早期发现及特异性标志物检测对及时治疗、监测疗效及评价急性期脑梗死患者预后有一定意义^[3]。目前,S-100B 蛋白已成为脑损伤标志物应用于临床,但是单一指标检测效率有限,神经元特异性烯醇化酶(NSE)及髓鞘碱性蛋白(MBP)均有脑组织特异性,可用于缺血性脑卒中的检测^[4]。NSE 作为小细胞肺癌肿瘤标志物已有发光试剂应用于临床,但是用于脑损伤检测目前处于研究阶段。NSE 存在神经内分泌细胞及中枢神经元中,MBP 是神经细胞髓鞘的重要组成部分^[3],具有高度脑组织特异性,在缺血性脑卒中过程中,NSE 及 MBP 首先释放进入脑脊液,机体缺血、缺氧导致血脑屏障受损,随之 NSE 及 MBP 经过破坏的血脑屏障到达外周血液中^[3]。在实际临床工作中,缺血性脑卒中患者一般不建议抽取脑脊液,为了探讨缺血性脑卒中患者 NSE 及 MBP 于不同时间段在脑脊液及血液中的梯度变化,本研究纳入动物实验,使用线栓法对 SD 大鼠建立大脑中动脉闭塞缺血模型(MCAO)^[5],以期得到 NSE 与 MBP 水平在不同时间段内血清及脑脊液中的变化,佐证理论推测,并为缺血性脑卒中患者不同时间段脑脊液及血液的变化趋势、NSE 及 MBP 水平与脑梗死体积和神经功能评价的相关性积累动物模型的数据,确定样本采集最佳时间窗口,以期多种脑损伤标志物联合检测早期应用于临床。

1 材料与方法

1.1 实验动物 SPF 级 SD 雄性大鼠 64 只,每只 280~300 g,均购自新疆医科大学实验动物中心。

1.2 试剂与仪器 麻醉剂为水合氯醛(分析纯)手工配置 10%,腹腔注射,推荐剂量为 0.35 mL/100 g,10 min 后对于未完全麻醉的动物每次加量 0.1~0.2 mL,延长观察时间,防止麻醉剂用量过大引起 SD 大鼠死亡^[5]。成品线栓购自平顶山豫顺生物科技有限公司,根据实验需要选择型号 2545;脑组织染色使用 0.4%的 2,3,5-氯化三苯基四氮唑(TTC),货号:G3004;NSE 检测采用罗氏 Cobas 601 及电化学发光配套试剂,批号:(10)61745905;MBP 试剂盒由武汉伊莱瑞特提供 Rat MBP ELISA 检测,批号:CV042DT45794。脑脊液抽取采用大鼠脑立体定向仪固定延髓抽取。

1.3 方法

1.3.1 实验 SD 大鼠饲养方法 SPF 级动物房饲养,室温(25±3)℃,饲料及垫料均为 SPF 级,2 d 换一次垫料。

1.3.2 MCAO 操作步骤 颈总插入法^[6],聚维酮碘消毒,备皮,沿正中做纵向切口,眼科镊钝性分离肌肉,暴露右侧颈总动脉、颈外动脉和颈内动脉,并且分离伴行颈总动脉的迷走神经。结扎、切断颈外动脉分支,不需要剥离结扎翼鄂动脉,从颈总动脉使用眼科剪剪开小口后顺势随血流插入线栓,在颈外动脉与颈总动脉连接处呈 Y 字形向颈内动脉穿插,遇到阻力时表明已经到达颈内动脉颅内连接部,此时结扎线栓即可阻断大脑中动脉的血流。

1.3.3 动物行为学评分 按照大鼠神经功能缺损评分标准对所有术后 SD 大鼠进行动物学行为评分,0 分:无神经损伤症状;1 分:不能完全伸展对侧前爪;2 分:向瘫痪侧转圈;3 分:向对侧倾倒;4 分:不能自发行走,意识丧失。

1.3.4 动物脑梗死体积测量 参考 HONG 等^[7]学者的方法,成功采集脑脊液及静脉血后,断头取脑,整个脑组织完整取出后于-20℃冰柜快速冰冻 20 min 后取出,切取额叶中央厚约 6 mm 大脑组织,加入 TTC 染液 37℃水浴箱孵育 30 min 染色后,缺血区呈现白色,正常区域呈现暗红色,使用 ImageJ^[8-9]图像处理软件进行逐一圈图,应用计算公式:脑梗死体积=(Σ 脑梗死区×厚度)/(Σ 整个区域×厚度)×100。行 MCAO 造模手术,术后成功造模的大鼠随机分为 8 组(对照组、术后 8 h 组、术后 12 h 组、术后 1 d 组、术后 3 d 组、术后 5 d 组、术后 7 d 组、术后 21 d 组),每组 8 只,术后 8 h 进行神经功能缺损评分,术后在 8 h、12 h、1 d、3 d、5 d、7 d 及 21 d 时间段采集腹腔静脉血及抽取延髓脑脊液后,断头取脑,进行 TTC 大脑染色测定脑梗死体积,并检测 NSE 及 MBP 水平,分析各时间段检测指标与时间点、脑梗死体积及行为学评价的关系。

1.4 统计学处理 采用 GraphPad Prism 9.0 软件进行数据分析处理。不符合正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,多组间比较采用 Kruskal-Wallis H 检验,多组间两两比较采用 Nemenyi 检验。采用 Spearman 相关对血清、脑脊液 NSE、MBP 与脑梗死体积及神经功能缺损评分的相关性进行分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组血清、脑脊液中 NSE 及 MBP 水平比较 各组血清、脑脊液中 NSE 和 MBP 水平在术后 8 h 开始升高,术后 3 d 达峰值,术后 7 d 下降至与对照组比较差异无统计学意义($P > 0.05$);术后 8 h 至 5 d,脑脊液中 NSE 和 MBP 水平明显高于血清,脑脊液中 MBP 水平约是血清的 10 倍,脑脊液中 NSE 水平可高达血清的 30 倍之多。见表 1。

2.2 血清及脑脊液 NSE 及 MBP 水平与脑梗死体积及神经功能缺损评分的相关性 血清及脑脊液 NSE、

MBP 水平与脑梗死体积、神经功能缺损评分均呈正相关,并且 NSE、MBP 与脑梗死体积的相关性高于与神经功能缺损评分的相关性。见表 2。

2.3 不同神经功能缺损评分 SD 大鼠血清、脑脊液中 NSE、MBP 水平及脑梗死体积 随着神经功能缺损评分升高,SD 大鼠血清及脑脊液中 NSE、MBP 水平

也随之升高,脑梗死体积不断增大。见表 3。

2.4 不同脑梗死体积 SD 大鼠血清、脑脊液中 NSE、MBP 水平 随着脑梗死体积增大 SD 大鼠血清及脑脊液中 NSE、MBP 水平也随之升高,而脑脊液中 NSE、MBP 水平升高幅度更大。见表 4。

表 1 各组血清、脑脊液中 NSE 及 MBP 水平比较[$M(P_{25},P_{75})$,ng/mL]

组别	<i>n</i>	血清 NSE	血清 MBP	脑脊液 NSE	脑脊液 MBP
对照组	8	1.40(1.11,2.72)	1.07(0.84,1.40)	2.65(1.40,4.35)	8.44(6.13,8.77)
术后 8 h 组	8	11.69(6.36,17.58)*	2.60(1.93,4.96)*	337.50(169.80,735.50)*	23.15(20.96,63.82)*
术后 12 h 组	8	10.20(5.46,25.57)*	2.94(2.78,5.51)*	503.65(350.00,772.70)*	28.00(13.84,69.91)*
术后 1 d 组	8	17.19(7.46,26.78)*	4.70(3.73,7.84)*	533.30(265.90,773.60)*	53.41(27.33,86.00)*
术后 3 d 组	8	19.23(14.53,32.87)*	6.66(4.23,10.35)*	731.30(296.90,1 600.00)*	49.71(36.90,56.02)*
术后 5 d 组	8	3.83(2.37,6.48)*	1.27(0.80,2.66)	71.15(20.04,152.70)*	10.82(9.46,13.12)*
术后 7 d 组	8	3.53(2.44,4.12)	2.00(1.04,2.85)	5.70(3.96,6.24)	10.44(9.26,10.89)
术后 21 d 组	8	0.94(0.46,1.52)	0.82(0.47,0.97)	3.70(2.76,5.80)	8.91(8.54,10.82)
<i>H</i>		17.920	16.550	12.340	23.150
<i>P</i>		0.001	0.001	0.001	0.001

注:与对照组比较,* $P<0.05$ 。

表 2 血清、脑脊液 NSE 及 MBP 与脑梗死体积及神经功能缺损评分的相关性

项目	血清 NSE		血清 MBP		脑脊液 NSE		脑脊液 MBP	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
脑梗死体积	0.645	0.001	0.665	0.001	0.626	0.001	0.521	0.001
神经功能缺损评分	0.364	0.017	0.291	0.058	0.366	0.016	0.466	0.002

表 3 不同神经功能缺损评分 SD 大鼠血清、脑脊液中 NSE、MBP 水平及脑梗死体积[$M(P_{25},P_{75})$]

神经功能缺损评分 (分)	<i>n</i>	血清 NSE (ng/mL)	血清 MBP (ng/mL)	脑脊液 NSE (ng/mL)	脑脊液 MBP (ng/mL)	脑梗死体积 (%)
0	12	1.40(1.11,2.72)	0.96(0.82,1.19)	3.60(1.30,4.60)	8.47(7.89,8.91)	0.00(0.00,0.00)
1~2	37	5.35(2.45,9.61)	2.11(0.98,3.06)	33.33(10.79,209.94)	11.86(9.49,21.27)	10.24(4.80,15.29)
3~4	15	15.48(6.90,19.00)	5.34(3.98,6.32)	442.60(119.00,1 802.00)	41.05(23.87,65.76)	15.16(10.50,21.50)

表 4 不同脑梗死体积 SD 大鼠血清、脑脊液中 NSE、MBP 水平[$M(P_{25},P_{75})$,ng/mL]

脑梗死体积(%)	<i>n</i>	血清 NSE	血清 MBP	脑脊液 NSE	脑脊液 MBP
0	12	1.40(1.11,2.72)	0.96(0.82,1.19)	3.60(1.30,4.60)	8.47(7.89,8.91)
<10	19	4.81(2.35,6.47)	1.98(0.92,2.94)	32.90(12.76,109.00)	11.86(9.79,32.23)
10~20	25	9.56(3.97,15.03)	2.83(1.30,23.98)	94.23(12.60,439.90)	13.70(9.55,21.57)
>20	8	17.88(11.60,26.30)	6.43(5.20,9.01)	1 313.00(271.40,1 850.00)	60.13(45.00,197.00)

3 讨 论

NSE 是一种糖酵解酶类^[9-10],大量存在于神经元内及神经内分泌细胞中。缺血性脑卒中造成大量神经细胞受损,神经细胞膜受到破坏,通透性增加,神经细胞中大量蛋白质释放,是 NSE 水平在脑脊液中大幅度升高的原因之一,随着损伤细胞进一步诱导钙内

流,促使细胞内钙离子超载,释放大量氧自由基,造成神经元及血脑屏障破坏,如此往复,最终导致组织细胞产生级联损伤^[11-13],NSE 透过血脑屏障进入外周血中被检测到。通过损伤机制推测,当脑卒中发生后,首先在脑脊液中检测到 NSE,外周血 NSE 的出现滞后,有学者指出,NSE 在脑损伤后 6 h 即可出现在外

周血中^[14]。

MBP 主要由脑颅内神经元细胞分泌^[15],作为髓鞘结构维持稳定,可结合负电荷的髓鞘磷脂,促进胶质细胞之间融合,保证髓鞘鞘层的致密性,发挥支撑作用^[16-17]。正常情况下,MBP 不能通过血脑屏障,外周血中水平甚微,当免疫级联反应损伤血脑屏障而发生缺血性脑卒中时,神经元细胞脱髓鞘改变,MBP 释放入血,造成血清中 MBP 水平升高,由于 MBP 特异度高,血清中 MBP 水平高低可作为评估中枢神经系统是否发生实质性损害的依据^[18-20]。

MCAO 是目前国内外比较常用的研究急性脑缺血疾病的动物模型之一,作者在既往研究的基础上,对于 MCAO 实验积累了一定经验,既往实验采取结扎翼鄂动脉保证线栓走向,但翼鄂动脉较深,手术病死率较高。本次实验未结扎翼鄂动脉且将颈内动脉结扎的位置后移到颈总动脉,成功率及脑梗死体积都有所提高。本次通过造模结论如下:(1)血清及脑脊液中 NSE 及 MBP 在 MCAO 造模术后随时间推移呈趋势性变化,表 1 从 NSE 及 MBP 起源来判断,NSE 及 MBP 的脑组织中的高水平及高特异度与脑脊液中结果一致且脑脊液水平远远高于血清水平。有学者指出,新生儿黄疸早期血清中 NSE 及 MBP 水平与对照组比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)^[9],与本实验血清检测结果吻合。(2)血清及脑脊液中 NSE 及 MBP 水平在术后 3 d 达峰值,为患者采样最佳时机提供依据,随着时间推移,术后 7 d 与对照组比较差异无统计学意义($P > 0.05$),可作为临床是否出现再梗死情况的辅助指标。(3)MCAO 术后血清及脑脊液中 NSE 水平升高幅度远远大于 MBP 升高的幅度,说明 NSE 水平高于 MBP 水平,不可否认存在一定的方法学原因,NSE 检测使用电化学发光试剂,其检测灵敏度高于 ELISA 检测 MBP,且影响因素少,而 MBP 目前使用 ELISA 检测,线性范围、灵敏度、抗干扰性及板间差等均可影响检测结果。(4)本次研究血清及脑脊液中 NSE 及 MBP 水平与脑梗死体积和神经功能缺损评分均呈正相关($P < 0.05$),临床患者脑梗死部位、程度及是否再梗死均有差异,故 NSE 及 MBP 水平检测与神经功能缺损评分相结合,应全方位综合判断,以免发生漏诊。(5)在脑卒中患者中按时间段采集脑脊液不被接受,每个患者基础病变、脑梗死部位、身体基础状态差异性较大,发病时间不能明确,给研究带来阻碍,而 SD 大鼠与人具有 98% 的同源性,通过对大鼠手术造模使用单因素作为变量研究,摸索脑卒中患者采血最佳时间窗口,为临床提供样本采集时间提供一定的依据。

综上所述,脑脊液 NSE 及 MBP 水平均明显高于血清,目前 S-100B 蛋白已经用作为脑损伤的标志物,

NSE 也有发光仪器试剂应用于临床,通过本研究,对于缺血性脑卒中患者可以检测血清中多项指标(S-100B、NSE、MBP),并且联合影像学检查、神经功能缺损评分指标,特别是对行动不便、不易搬动的患者进行监测,对疾病的发展及预后有一定意义,随着技术进步,MBP 逐步实现自动化成品试剂,也可作为缺血性脑卒中的快速检测生物学指标。

参考文献

- [1] 刘冬梅,钱晖,吕艳关,等. 脑瘫患儿血清神经元特异性烯醇化酶及髓鞘碱性蛋白浓度的变化及其临床意义[J]. 江苏大学学报(医学版),2019,29(1):49-53.
- [2] 李建明,牛莉莉. S-100B 蛋白检测在中枢神经系统疾病诊断中的应用[J]. 西北国防医学杂志,2017,38(6):418-420.
- [3] 朱晓峰. 血清 NSE、MBP 水平对老年脑梗死患者神经功能康复的预测价值分析[J]. 检验医学与临床,2021,18(11):1619-1621.
- [4] 牛莉莉,闫文萍,马红萍,等. 血清、脑脊液中 S-100B、NSE 水平与缺血性脑卒中的研究[J]. 国际检验医学杂志,2020,41(3):285-289.
- [5] 李建明,王丽,牛莉莉. 大脑中动脉线栓法脑缺血模型制作的研究进展[J]. 新疆医学,2018,48(7):709-711.
- [6] 王松军,孟小楷,丛斌,等. 大鼠脑脊液抽取方法的改良[J]. 河北医科大学学报,2010,31(2):125-127.
- [7] HONG H,ZENG J S,KREULEN D L,et al. Atorvastatin protects against cerebral infarction via inhibition of NADPH oxidase-derived superoxide in ischemic stroke[J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol,2006,291(5):2210-2215.
- [8] WASIK N,SOKÓŁ B,HOLYSZ M,et al. Serum myelin basic protein as a marker of brain injury in aneurysmal subarachnoid haemorrhage[J]. Acta Neurochir (Wien),2020,162(3):545-552.
- [9] 刘俊,陈琦,白如君. 血清 IGF-1、NSE、MBP 联合检查对新生儿黄疸脑损伤的诊断价值[J]. 临床和实验医学杂志,2020,19(22):2447-2450.
- [10] LEE D A,JUN K R,KIM H C,et al. Significance of serum neuron-specific enolase in transient global amnesia[J]. J Clin Neurosci,2021,89:15-19.
- [11] 罗贵聪,任建伟,陈为,等. 自发性脑出血患者血清 NSE、MBP 含量与神经功能障碍的相关性[J]. 中国继续医学教育,2021,13(17):99-103.
- [12] YANG H,XUE F S,SHAO L J Z,et al. Use of serum neuron-specific enolase level to predict adverse neurologic outcomes after aortic surgery[J]. Thorac Cardiovasc Surg,2020,68(4):291-292.
- [13] 杨奇,史清海,牛莉莉,等. 脑出血疾病患者脑脊液中 NSE、S100 β 及 miR-124-3p、miR-146a-5p 检测的临床意义[J]. 国际检验医学杂志,2019,40(11):1302-1307.
- [14] 王之涵,沙龙贵,任力,等. 脑挫伤患者血清和脑脊液神经元特异性烯醇化酶及髓鞘碱性蛋白水平的改变[J]. 临床神经外科杂志,2018,15(5):380-383. (下转第 2236 页)

and neurodegenerative disease[J]. *Mol Neurobiol*, 2016, 53(10):6709-6715.

[2] WANG J, LIANG J, DENG J, et al. Emerging role of microglia-mediated neuroinflammation in epilepsy after subarachnoid hemorrhage[J]. *Mol Neurobiol*, 2021, 58(6): 2780-2791.

[3] LI Y, XU S, XU Q, et al. Clostridium difficile toxin B induces colonic inflammation through the TRIM46/DUSP1/MAPKs and NF- κ B signalling pathway[J]. *Artif Cells Nanomed Biotechnol*, 2020, 48(1):452-462.

[4] ZHAO Y, WANG S, CHU Z, et al. MicroRNA-101 in the ventrolateral orbital cortex (VLO) modulates depressive-like behaviors in rats and targets dual-specificity phosphatase 1 (DUSP1)[J]. *Brain Res*, 2017, 1669:55-62.

[5] TAYLOR D M, MOSER R, RÉGULIER E, et al. MAP kinase phosphatase 1 (MKP-1/DUSP1) is neuroprotective in Huntington's disease via additive effects of JNK and p38 inhibition[J]. *J Neurosci*, 2013, 33(6): 2313-2325.

[6] BARTHAS F, HUMO M, GILSBACH R, et al. Cingulate overexpression of mitogen-activated protein kinase phosphatase-1 as a key factor for depression[J]. *Biol Psychiatry*, 2017, 82(5):370-379.

[7] PHELAN K D, SHWE U T, WILLIAMS D K, et al. Pilocarpine-induced status epilepticus in mice; a comparison of spectral analysis of electroencephalogram and behavioral grading using the Racine scale[J]. *Epilepsy Res*, 2015, 117:90-96.

[8] WEBER Y G, BISKUP S, HELBIG K L, et al. The role of genetic testing in epilepsy diagnosis and management[J]. *Expert Rev Mol Diagn*, 2017, 17(8):739-750.

[9] WANG P, MA K, YANG L, et al. Predicting signaling pathways regulating demyelination in a rat model of lithium-pilocarpine-induced acute epilepsy; a proteomics study[J]. *Int J Biol Macromol*, 2021, 193(Pt B):1457-1470.

[10] YANG J, SUN L, HAN J, et al. DUSP1/MKP-1 regulates proliferation and apoptosis in keratinocytes through the ERK/Elk-1/Egr-1 signaling pathway[J]. *Life Sci*, 2019, 223:47-53.

[11] LIU C, SHI Y, HAN Z, et al. Suppression of the dual-specificity phosphatase MKP-1 enhances HIF-1 trans-activation and increases expression of EPO[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2003, 312(3):780-786.

[12] CHOI B H, HUR E M, LEE J H, et al. Protein kinase cdelta-mediated proteasomal degradation of MAP kinase phosphatase-1 contributes to glutamate-induced neuronal cell death[J]. *J Cell Sci*, 2006, 119(Pt 7):1329-1340.

[13] PLASTIRA I, BERNHART E, JOSHI L, et al. MAPK signaling determines lysophosphatidic acid (LPA)-induced inflammation in microglia[J]. *J Neuroinflammation*, 2020, 17(1):127.

[14] WANG X, JIANG Y, LI J, et al. DUSP1 promotes microglial polarization toward M2 phenotype in the medial prefrontal cortex of neuropathic pain rats via inhibition of MAPK pathway[J]. *ACS Chem Neurosci*, 2021, 12(6): 966-978.

[15] TANG Y, LE W. Differential roles of M1 and M2 microglia in neurodegenerative diseases[J]. *Mol Neurobiol*, 2016, 53(2):1181-1194.

[16] ULUDAG I F, DUKSAL T, TIFTIKCIOGLU B I, et al. IL-1 β , IL-6 and IL1Ra levels in temporal lobe epilepsy[J]. *Seizure*, 2015, 26:22-25.

[17] FU M, ZHU Y, ZHANG J, et al. MicroRNA-221-3p suppresses the microglia activation and seizures by inhibiting of HIF-1 α in valproic acid-resistant epilepsy[J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12:714556.

[18] DENG X L, FENG L, WANG Z X, et al. The Runx1/Notch1 signaling pathway participates in m1/m2 microglia polarization in a mouse model of temporal lobe epilepsy and in BV-2 cells[J]. *Neurochem Res*, 2020, 45(9): 2204-2216.

(收稿日期:2023-10-18 修回日期:2024-04-10)

(上接第 2229 页)

[15] GAMBICHLER T, ABU R N, SUSOK L, et al. Serum neuron-specific enolase independently predicts outcomes of patients with Merkel cell carcinoma[J]. *Br J Dermatol*, 2022, 187(5):806-808.

[16] HANIN A, DEMERET S, DENIS J A, et al. Serum neuron-specific enolase; a new tool for seizure risk monitoring after status epilepticus[J]. *Eur J Neurol*, 2022, 29(3):883-889.

[17] 张斌, 何惟高, 戴伶伶. 不同 GCS 评分脑挫伤患者额叶功能及血清及脑脊液 NSE、MBP 检测分析[J]. *浙江创伤外科*, 2019, 24(1):178-179.

[18] 刘保茹, 周江朝. 血清及脑脊液 S-100 β 、NSE、MBP 联合 sICAM-1 评估病毒性脑炎儿童神经功能的价值[J]. *山东第一医科大学(山东省医学科学院)学报*, 2021, 42(6): 439-441.

[19] 吕庆平, 金许洪, 陈怀, 等. 颅脑损伤患者脑脊液神经元特异性烯醇化酶、星形胶质源性蛋白水平变化及其临床意义[J]. *浙江中西医结合杂志*, 2020, 30(6):474-477.

[20] 云磊, 刘军, 付杰. 血清 S-100 β NSE MBP 动态变化对新生儿颅内出血预后的评估价值[J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2023, 26(11):1360-1364.

(收稿日期:2023-11-06 修回日期:2024-04-15)