

• 论 著 •

血清、脑脊液中 S-100B、NSE 水平与缺血性脑卒中的研究*

牛莉莉¹, 闫文萍¹, 马红萍², 李建明^{1△}

(1. 新疆昌吉州人民医院检验科, 新疆昌吉 831100;

2. 新疆维吾尔自治区儿童医院检验科, 新疆乌鲁木齐 830000)

摘要:目的 探讨血清、脑脊液中 S-100B、神经元特异性烯醇化酶(NSE)与缺血性脑卒中的关系。
方法 将无特定病原体(SPF)级 48 只 SD 大鼠随机编号分为 8 组, 每组 6 只, 手术后 8 h 做行为学评价。按照不同时间段, 术后 8 h、12 h、1 d、3 d、5 d、7 d、21 d 腹腔取血及抽取脑脊液, 检测 S-100B 蛋白及 NSE 水平; 进行 2, 3, 5-氯化三苯基四氮唑(TTC)大脑染色及行为学功能评价并分析其相关性。**结果** SD 大鼠血清及脑脊液中 S-100B 及 NSE 在不同时间段呈趋势性变化; 脑脊液中 S-100B、NSE 水平增高时间均早于血清中 S-100B、NSE 水平增高时间; 脑损伤后 12 h, 脑脊液中 NSE 水平即可达到峰值, 血清中 S-100B、NSE 水平增加, 3 d 后达到峰值, 7 d 后 S-100B、NSE 水平与对照组比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$); 血清和脑脊液中 S-100B、NSE 水平与梗死面积、神经功能评分均呈正相关($P < 0.05$)。**结论** 脑脊液及血清中 S-100B 及 NSE 均能反应脑损伤程度, 作为缺血性脑卒中的生物学指标, 可进一步为临床患者提供血液及脑脊液标本采集的时间窗口。

关键词:动物模型; 外周血; 脑脊液; 缺血性脑卒中

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2020.03.008

中图法分类号: R743.3

文章编号: 1673-4130(2020)03-0285-05

文献标识码: A

Study on the levels of S-100B and NSE in serum and cerebrospinal fluid and ischemic stroke*

NIU Lili¹, YAN Wenping¹, MA Hongping², LI Jianming^{1△}

(1. Department of Clinical Laboratory, Xinjiang Changji People's Hospital, Changji, Xinjiang 831100, China; 2. Department of Clinical Laboratory, Xinjiang Uygur Autonomous Region Children's Hospital, Urumchi, Xinjiang 830000, China)

Abstract: Objective To investigate the relationship between S-100B, neuron-specific enolase(NSE) in serum and cerebrospinal fluid and ischemic stroke. **Methods** A total of 48 SD rats without specific pathogen (SPF) were randomly divided into 8 groups, 6 rats in each group, and behavioral evaluation was made 8 h after operation. According to different periods of time, 8 h, 12 h, 1 d, 3 d, 5 d, 7 d, 21 d after operation, blood was taken from abdominal cavity and cerebrospinal fluid was taken to detect the level of S-100B protein and NSE. Brain staining and behavioral function of 2, 3, 5-triphenyltetrazolium chloride(TTC) were evaluated and their correlation was analyzed. **Results** The levels of S-100B and NSE in serum and cerebrospinal fluid of SD rats showed a trend change in different periods of time. The time of increasing the levels of S-100B and NSE in cerebrospinal fluid was earlier than the time of increasing the levels of S-100B and NSE in serum. 12 h after brain injury, the levels of NSE in cerebrospinal fluid reached the peak, the levels of S-100B and NSE in serum increased, and reached the peak after 3 d, after 7 days, there was no significant difference in S-100B and NSE levels between the two groups($P > 0.05$) The levels of S-100B and NSE in serum and CSF were positively correlated with infarct area and neurological function score($P < 0.05$). **Conclusion** S-100B and NSE in cerebrospinal fluid and serum can reflect the degree of brain injury. As a biological index of ischemic stroke, it can further provide a time window for clinical patients to collect blood and cerebrospinal fluid samples.

Key words: animal model; peripheral blood; cerebrospinal fluid; ischemic stroke

* 基金项目: 新疆维吾尔自治区自然科学基金联合项目(2017D01C126)。

作者简介: 牛莉莉, 女, 主管技师, 主要从事临床血液学及基础方面的研究。△ 通信作者, E-mail: zyyjyk12@163.com。

本文引用格式: 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.

缺血性脑卒中又称脑梗死,是指因脑部血液供应障碍,缺血、缺氧所导致的局限性脑组织的缺血性坏死或软化。缺血性脑卒中的临床常见类型有脑血栓的形成、腔隙性梗死和脑栓塞等,缺血性脑卒中占脑卒中的 80%^[1]。临床表现以猝然昏倒、不省人事、半身不遂、言语障碍、智力障碍为主要特征,缺血性脑卒中不仅给人类健康和生命造成极大威胁,而且给患者、家庭及社会带来极大的痛苦和沉重的负担。目前,S-100B 蛋白及神经元特异性烯醇化酶(NSE)在脑组织中水平较高^[2-3],成为脑损伤的新一代生化标志物^[4]。

由于 S-100B 蛋白及 NSE 存在于脑组织中,在脑卒中过程中,其首先出现在脑脊液中,经过破坏的血脑屏障才能溢出出现在血液中,为了探讨缺血性脑卒中患者 S-100B 蛋白及 NSE 不同时间在脑脊液及血液中的梯度变化,本研究使用大鼠动脉闭塞缺血模型(MCAO)线栓法对 SD 大鼠造模^[5],模型评价完毕后检测其脑脊液及血清中 S-100B 蛋白及 NSE 的水平,以提供在缺血性脑卒中患者不同时间段脑脊液及血液的变化趋势、损伤程度及与梗死体积、神经功能学评价的相关性。现报道如下。

1 材料与方法

1.1 材料 实验动物:无特定病原体(SPF)级 SD 雄性大鼠 48 只,体质量(180~200 g/只)购自中国新疆医科大学实验动物中心(SYXK 新 2011-0003)。

1.2 试剂与仪器 麻醉剂、10%水合氯醛(分析纯)均购自中国上海山浦化工有限公司,0.35 mL/100 g,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,切不可急躁导致用量过大引起 SD 大鼠死亡。手术器械购自中国上海医疗器械公司;碘伏消毒液购自中国北京三河制药厂;HHS-28 电热恒温水浴箱购自中国上海东星建材实验设备有限公司;非吸收性外科缝线(型号 1#、4#)、线栓购自中国平顶山豫顺生物科技有限公司,根据实验需要选择型号 3043-100,线身直径 0.28 mm,硅胶直径(0.43~0.02)mm,线栓总长 50 mm;脑组织染色使用 2% 2,3,5-氯化三苯基四氮唑(TTC),货号 G3005;NSE、S-100B 检测试剂盒均购自中国上海罗氏诊断公司,货号分别为 12133113122、03175243190;脑脊液抽取采用大鼠脑立体定向仪^[6]。

1.3 方法

1.3.1 实验 SD 大鼠饲养方法及分组 所有 SD 大鼠均饲养在 SPF 级动物房内,室温(25~2)℃,给予 SPF 鼠料及 SPF 玉米芯垫料,两天更换一次饲养盒。将 48 只 SD 大鼠随机编号分为 8 组,每组 6 只,手术后 8 h 做行为学评价,按照不同时间段术后 8 h、12 h、1 d、3 d、5 d、7 d 及 21 d 腹腔取血及抽取脑脊液。

1.3.2 MCAO 操作步骤 采用经过探索和改良的颈总插入法在颈部皮肤备皮,灭菌和充分暴露颈部后取正中横向切口。钝性分离肌肉,暴露右侧颈总动脉、颈外动脉和颈内动脉,沿着颈总动脉和迷走神经结扎、切断颈外动脉分支,结扎/不结扎翼鄂动脉,结扎颈总动脉并从颈总动脉动脉插入线栓,沿颈外动脉、颈总动脉连接部和颈内动脉缓慢前进,至颈内动脉颅内连接部时即可阻断大脑中动脉的血流^[7]。

1.3.3 动物行为学评分 按照大鼠神经功能缺损的详细评分标准^[8]对所有大鼠进行动物学行为评定,标准如下:(1)0 分:无神经损伤症状;(2)1 分:不能完全伸展对侧前爪;(3)2 分:向瘫痪侧转圈;(4)3 分:向对侧倾倒;(5)4 分:不能自发行走,意思丧失。

1.3.4 动物脑梗死体积测量 参考 ASHWAL^[9] 的方法,并加以改进。端头将 SD 大鼠脑组织完整的取出,在距额叶前端 3 mm 和 9 mm 处进行冠状切片,取中间 6 mm 厚的脑组织块,然后沿此脑块矢状缝两侧约 2 mm 处,从上至下切去两侧半球的正中结构(此结构由大脑前动脉供血,弃去)。余下的左右两侧脑块,各沿矢状切面旁开 2 mm 处,并和矢状切面呈 30°斜切,其中外侧皮层为缺血核心区,内侧皮层为缺血半暗区。经过 TTC 染色后,使用 ImageJ 的图像处理软件,计算公式为:梗死体积=(∑ 梗死区×厚度)/(∑ 整个区域×厚度)×100^[10]。

1.4 统计学处理 运用 SPSS20.0 软件、GraphPad Prism 6.0 进行数据统计分析。符合正态分布的资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,非正态分布的资料以中位数(四分位数)[$M(P_{25} \sim P_{75})$]表示。非正态分布连续性资料 2 组间均数比较采用 Mann-Whitney *U* 检验,各组间差异水平采用 Kruskal-Wallis *H* 检验,计数资料的比较采用 χ^2 检验,相关性分析使用 Spearman 秩相关性分析, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 SD 大鼠组间不同时间段 S-100B 蛋白及 NSE 血清及脑脊液中水平表达 脑脊液中 S-100B 蛋白及 NSE 水平显著高于对照组及血清中水平,S-100B 蛋白及 NSE 出现时间脑脊液早于血清;S-100B 蛋白及 NSE 从术后 8 h 开始升高,S-100B 蛋白在血清中 3 d 达到高峰,在脑脊液中 1 d 即可到达峰值;NSE 在血清中 3 d 达到峰值,在脑脊液中 12 h 已经到达峰值;术后 5 d 血清及脑脊液中 S-100B 蛋白及 NSE 水平明显下降,7~12 d 后与对照组比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1、图 1。

2.2 NSE、S-100B 水平与梗死体积及神经功能评分相关性分析 脑脊液、血清中 NSE、S-100B 水平与脑梗死体积、神经功能评分均呈正相关($P < 0.05$),并且脑脊液中 NSE、S-100B 水平相关性均高于血清中

NSE 及 S100B 水平相关性。见表 2。

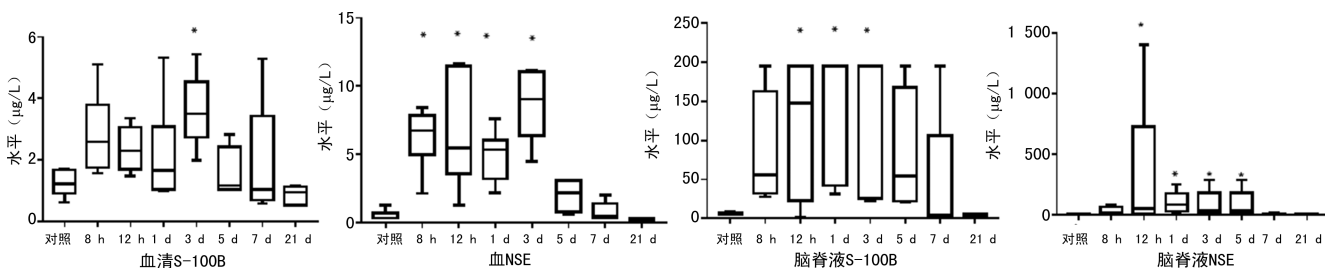
表 1 SD 大鼠组间不同时间各检测指标水平[M(P₂₅~P₇₅)]

检测指标	对照	8 h		12 h		1 d	
		水平	P	水平	P	水平	P
血清 NSE(ng/mL)	0.65(0.40~0.72)	7.51(3.45~8.22)	0.014*	8.90(5.07~11.61)	0.014*	5.46(5.34~7.11)	0.014*
血清 S100B(μg/L)	1.18(0.96~1.58)	1.22(1.15~1.56)	0.014*	2.30(1.78~3.21)	0.050	1.44(1.24~1.65)	0.414
脑脊液 NSE(ng/mL)	4.33(2.72~5.15)	14.25(8.88~66.13)	0.056	54.4(21.16~885.45)	0.025*	141.93(55.50~225.43)	0.014*
脑脊液 S100B(μg/L)	7.15(6.15~8.16)	55.53(31.83~162.66)	0.046*	171.35(69.96~195.00)	0.018*	195.00(165.76~243.73)	0.014*

续表 1 SD 大鼠组间不同时间各检测指标水平[M(P₂₅~P₇₅)]

检测指标	3 d		5 d		7 d		21 d	
	水平	P	水平	P	水平	P	水平	P
血清 NSE(ng/mL)	10.03(5.65~11.09)	0.025*	2.19(0.78~3.09)	0.317	0.65(0.37~1.72)	0.655	0.21(0.34~0.65)	0.423
血清 S100B(μg/L)	2.42(1.68~2.85)	0.018*	1.17(0.74~1.57)	0.317	1.02(0.71~1.24)	0.655	1.10(0.72~1.19)	0.655
脑脊液 NSE(ng/mL)	56.05(21.62~235.01)	0.025*	16.97(8.33~27.3)	0.046*	7.23(5.94~8.83)	0.055	5.34(4.37~6.97)	0.317
脑脊液 S100B(μg/L)	185.54(70.13~207.53)	0.025*	73.85(53.85~167.51)	0.052	42.25(19.44~147.43)	0.655	5.80(4.87~7.64)	0.317

注:与对照组比较,*P<0.05。



注:与对照组比较,*P<0.05。

图 1 血清及脑脊液中 S-100B 蛋白及 NSE 随时间变化趋势图

表 2 NSE 及 S100B 与梗死体积及神经功能评分相关性分析

指标	血清 NSE		血清 S-100B		脑脊液 NSE		脑脊液 S-100B	
	r	P	r	P	r	P	r	P
梗死体积	0.638	0.000	0.436	0.005	0.815	0.000	0.697	0.000
神经功能评分	0.516	0.000	0.396	0.008	0.683	0.000	0.605	0.000

表 3 不同等级评分下各项目水平水平[M(P₂₅~P₇₅)]

评分	血清 NSE(ng/mL)	血清 S-100B(μg/L)	脑脊液 NSE(ng/mL)	脑脊液 S-100B(μg/L)	梗死体积(%)
0 分	0.70(0.35~0.72)	1.12(0.86~1.79)	4.43(3.56~5.35)	6.23(5.43~7.65)	0.00(0.00~0.00)
1~2 分	2.21(0.55~7.83)	1.23(1.13~1.69)	11.13(7.23~44.08)	27.30(5.81~195)	13.10(6.00~24.92)
3~4 分	6.34(3.09~7.66)	2.82(1.85~3.36)	28.80(15.20~135.60)	147.70(65.65~195.00)	18.36(10.96~29.72)

表 4 不同梗死体积下各指标比较[M(P₂₅~P₇₅)]

梗死体积	血清 NSE(ng/mL)	血清 S-100B(μg/L)	脑脊液 NSE(ng/mL)	脑脊液 S-100B(μg/L)
0	0.70(0.35~0.72)	1.13(0.95~1.82)	4.43(3.56~5.35)	6.23(5.43~7.65)
<10	1.31(0.32~4.51)	1.23(1.13~1.69)	7.40(7.20~15.20)	21.40(3.86~28.60)
10~20	3.33(0.48~6.86)	1.44(0.89~2.92)	18.05(8.08~33.78)	45.64(5.32~159.00)
>20	7.62(5.33~11.00)	1.85(0.96~2.32)	83.10(28.8~251.00)	—

注:—表示此项无数据。

2.3 不同等级评分下各指标比较 随着神经功能评分增高,血清及脑脊液中 NSE、S-100B 水平也随之增高,梗死体积也不断增加,见表 3。

2.4 不同梗死体积下各指标比较 随着梗死体积的增加,血清及脑脊液中 NSE、S-100B 水平也增高,特别是脑脊液中 NSE、S-100B 水平增高幅度更大,见表 4。

3 讨 论

S-100B 蛋白是神经组织蛋白的一种全新蛋白质片段^[11],MOORE 等^[12]于 1965 年用色谱和电泳的方法首先在牛脑组织提取物中发现。S-100B 蛋白在脑组织中表达水平丰富(3 500 ng/mg),存在于中枢神经系统的神经胶质细胞、星形细胞、少突胶质细胞、大胶质细胞、小胶质细胞以及垂体前叶细胞中^[13]。研究表明,影响 S-100B 蛋白水平的因素有 3 种:(1)脑损伤的严重程度及范围;(2)巨噬细胞或/和蛋白酶引起的降解作用^[14];(3)血脑屏障的破坏力度。WAINWRIGHT 等^[15]在 2004 年完成了首次人体试验,证实 S-100B 蛋白过量表达与急性脑损伤有直接关系,S-100B 蛋白过量表达将增加大脑对缺血缺氧损伤的易感性,导致神经元凋亡。

神经元特异性烯醇化酶(NSE)是神经元和神经内分泌细胞所特有的一种酸性蛋白酶^[16]。NSE 在脑组织细胞的活性最高,非神经组织中活性较低。目前,考虑脑损伤引起 NSE 水平升高的机理是:脑损伤造成神经元坏死,NSE 从细胞中溢出,透过血脑屏障进入脑脊液及血液;受损脑组织继发缺血进一步加重神经细胞损伤^[17-18]。血脑屏障的基本功能在于控制进入神经组织的物质,保证中枢神经系统内环境的稳定平衡,在病理情况下血脑屏障受到破坏,结果导致内皮细胞、基膜受损,其渗透性增加,屏障作用消失。故脑损伤时 S-100B 蛋白及 NSE 首先在脑脊液中增高,之后能通过受损的血脑屏障进入外周血循环,故外周血中该两项指标滞后于脑脊液标本^[19-20]。

本研究使用的 MCAO 模型是目前国内外最常用于研究急性脑缺血疾病的动物模型之一,其手术简单,创伤小,缝合方法简单,避免打开颅骨,能明确闭塞的精准位置,可控制缺血持续时间和再灌注^[21-22]。通过一年多的动物实验,笔者在动物性别、体重、年龄、切口、结扎位置、所使用的麻醉剂以及线栓质量、硬度和直径等方面摸索成功地建立了 MCAO 模型^[23]。通过对动物模型的研究发现:血清及脑脊液中 S-100B 及 NSE 在大脑中动脉栓塞术后不同时间段呈趋势性变化,脑脊液中 S-100B 及 NSE 水平增高时间均早于外周血,且脑脊液中的水平增高是外周血的几十倍甚至几百倍,特别是脑脊液中 S-100B 蛋白在脑损伤 8 h 即可增高,1 d 达到峰值,而 NSE 在脑损伤后

12 h 脑脊液中即可达到峰值,持续到 5 d 后下降,5 d 后 NSE 水平与对照组比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);而血清中 S-100B 及 NSE 水平在发病后 12 h 开始增高,3 d 达到峰值,之后逐渐下降,7 d 后与对照组比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。

本研究还对术后 SD 大鼠进行行为学评价及脑梗死体积测量^[24],针对不同行为学评价得分及不同梗死体积给出了血液、脑脊液中 S-100B 及 NSE 参考区间,并且通过分析相关性发现无论是血液还是脑脊液中 S-100B 及 NSE 结果与梗死面积及神经功能评分均呈正相关,脑脊液中两指标的相关系数高于外周血,尤其在神经功能评分大于 2 分、脑梗死面积大于全脑 10%时,两指标结果显著增高,且脑脊液中检测结果远远高于外周血检测结果,充分验证了 S-100B 及 NSE 在大脑中的特异性及脑脊液检测的灵敏性均高于外周血。

脑卒中患者临床病人研究有较多局限,首先患者基础病较多,导致外源性影响因素较大,梗死面积及部位不同,检测指标有所波动,若疾病进展过程中发生二次梗死,造成结果再次升高,给实验结果的处理带来一定的影响;其次,患者发病时间较难控制,当有症状就医之后基本超过发病 8 h 以上,故不能准确评估发病时间与检测指标水平高低的相关性^[25];再次,在国内脑卒中患者采集脑脊液几率小,若按时间段搜集脑脊液标本更加困难;综上所述,按照不同时间段搜集人体外周血及脑脊液样本影响因素较多,故一般采用动物实验研究。

4 结 论

脑脊液及血清中 S-100B 及 NSE 均能反应脑损伤的程度,可作为缺血性脑卒中的生物学指标。本研究为进一步研究缺血性脑卒中患者血清和脑脊液中 S-100B 及 NSE 的水平变化提供了可靠的实验数据,为临床采集血液及脑脊液时间提供了参考依据。

参考文献

- [1] ROTHERMUNDT M, PETERS M, PREHN J H, et al. S100B in brain damage and neurodegeneration[J]. *Microsc Res Tech*, 2003, 60(6): 614-632.
- [2] 梁鑫,李玉雄,张凌,等. 颅脑损伤后脑脊液 NSE S100 β 水平动态变化与颅内压异常的关系研究[J]. *河北医学*, 2017, 23(12): 2072-2076.
- [3] MISSLER U, WIESMANN M, FRIEDRICH C, et al. S-100 protein and neuron-specific enolase concentrations in blood as indicators of infarction volume and prognosis in acute ischemic stroke[J]. *Stroke*, 1997, 28(10): 1956-1960.
- [4] 李建明,牛莉莉,伏建峰. 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, 39

- (6):418-420.
- [5] WINTERS A, TAYLOR J C, REN M, et al. Transient focal cerebral ischemia induces long-term cerebral vasculature dysfunction in a rodent experimental stroke model [J]. *Transl Stroke Res*, 2012, 3(2):279-285.
- [6] 张丽. 问:大鼠脑脊液抽取方法[J]. *中国比较医学杂志*, 2017, 27(7):12.
- [7] 张亚敏, 徐虹, 孙华, 等. 线栓法制作大鼠局灶性脑缺血再灌注模型的研究及体会[J]. *医学研究杂志*, 2014, 43(1):27-30.
- [8] GERMANO I M, BARTKOWSKI H M, CASSEL M E, et al. The therapeutic value of nimodipine in experimental focal cerebral ischemia. Neurological outcome and histopathological findings[J]. *J Neurosurg*, 1987, 67(1):81-87.
- [9] ASHWAL S, TONE B, TIAN H R, et al. Core and penumbral nitric oxide synthase activity during cerebral ischemia and reperfusion. *Stroke* [J]. 1998, 29(5):1037-1046.
- [10] TANG Q, HAN R, XIAO H, et al. Role of suture diameter and vessel insertion position in the establishment of the middle cerebral artery occlusion rat model[J]. *Exp Ther Med*, 2013, 5(6):1603-1608.
- [11] SEDAGHAT F, NOTOPOULOS A. S100 protein family and its application in clinical practice[J]. *Hippokratia*, 2008, 12(4):198-204.
- [12] MOORE B W. A soluble protein characteristic of the nervous system [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 1965, 19(6):739-744.
- [13] ZIMMER D B, CORNWALL E H, LANDAR A, et al. The S100 protein family: history, function, and expression [J]. *Brain Res Bull*, 1995, 37(4):417-429.
- [14] FRITZ G, BOTELHO H M, MOROZOVA-ROCHE LA, et al. Natural and amyloid self-assembly of S100 proteins: structural basis of functional diversity [J]. *FEBS J*, 2010, 277(22):4578-4590.
- [15] NYGAARD O, LANGBAKK B, ROMNER B. Age- and sex-related changes of S-100 protein concentrations in cerebrospinal fluid and serum in patients with no previous history of neurological disorder[J]. *Clin Chem*, 1997, 43(3):541-543.
- [16] GONZÁLEZ-QUEVEDO A, GARCÍA S G, CONCEPCIÓN O F, et al. Increased serum S-100B and neuron specific enolase-Potential markers of early nervous system involvement in essential hypertension [J]. *Clin Biochem*, 2011, 44(2):154-159.
- [17] 郑声浩, 董显平, 卓盛林. 脑出血继发癫痫患者血清 NSE 和炎症细胞因子浓度测定对病情的预测价值[J]. *心脑血管病防治*, 2009, 9(3):175-176.
- [18] CATA J P, ABDELMALAK B, FARAG E. Neurological biomarkers in the perioperative period[J]. *Br J Anaesth*, 2011, 107(6):844-858.
- [19] SØRENSEN S S, NYGAARD A B, CARLSEN A L, et al. Elevation of brain-enriched miRNAs in cerebrospinal fluid of patients with acute ischemic stroke[J]. *Biomark Res*, 2017, 5:24.
- [20] 马雪. 脑脊液 NSE, S-100B, MBP 在动脉瘤性蛛网膜下腔出血中的表达及临床应用研究[D]. 新疆:新疆医科大学, 2017.
- [21] MARTHA S R, COLLIER L A, DAVIS S M, et al. Translational evaluation of acid/base and electrolyte alterations in rodent model of focal ischemia[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2018, 27(10):2746-2754.
- [22] MARTINEZ-MAJANDER N, AARNIO K, PIRINEN J, et al. Embolic strokes of undetermined source in young adults: baseline characteristics and long-term outcome[J]. *Eur J Neurol*, 2018, 25(3):535-541.
- [23] 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.
- [24] MARENHOLZ I, HEIZMANN C W, FRITZ G. S100 proteins in mouse and man: from evolution to function and pathology (including an update of the nomenclature) [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2004, 322(4):1111-1122.
- [25] 牛莉莉, 马红萍, 李建明. 急性脑梗死与血清 S-100B 蛋白的动态变化相关性探讨[J]. *新疆医学*, 2018, 48(7):698-700.

(收稿日期:2019-08-18 修回日期:2019-12-25)

(上接第 284 页)

- [17] JELTSCH A, EHRENHOFER-MURRAY A, JURKOWSKI T P, et al. Mechanism and biological role of Dnmt2 in Nucleic Acid Methylation[J]. *RNA Biol*, 2017, 14(9):1108-1123.
- [18] JOHANNSSON S, NEUMANN P, WULF A, et al. Structural insights into the stimulation of *S. pombe* DNMT 2 catalytic efficiency by the tRNA nucleoside queuosine[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1):8880
- [19] ZHANG Y, ZHANG X, SHI J, et al. DAMT 2 mediates intergenerational transmission of paternally acquired metabolic disorders through sperm small non-coding RNAs [J]. *Nat Cell Biol*, 2018, 20(5):535-540.
- [20] LEWINSKA A, ADAMCZYK-GROCHALA J, KWAS NIEWICZ E, et al. Reduced levels of methyltransferase DNMT2 sensitize human fibroblasts to oxidative stress and DNA damage that is accompanied by changes in proliferation-related miRNA expression [J]. *Redox Biol*, 2018, 14:20-34.

(收稿日期:2019-06-24 修回日期:2019-10-15)