

神经元特异性烯醇化酶（NSE）在肺部疾病中的应用研究进展

付瑶¹, 郎现亮², 于乐香¹, 李田华^{1*}

¹ 山东第二医科大学第一附属医院, 潍坊市人民医院 山东潍坊

² 山东省临朐县第二人民医院 山东临朐

【摘要】 神经元特异性烯醇化酶 (neuron-specific enolase, NSE) 是神经元和神经内分泌细胞所特有的一种酸性蛋白酶, 是判定脑损伤敏感的生化指标。近年来, NSE 在肺部疾病中的应用越来越广泛, 成为研究热点。在小细胞肺癌中, NSE 作为神经内分泌标志物, 诊断敏感性可达 60%-80%; 在肺结核中, NSE 水平与疾病活动性相关, 治疗前均值可达 29.22ng/mL, 治疗后显著下降 ($P<0.001$); 在慢性阻塞性肺疾病中, NSE 与炎症标志物 CRP 呈正相关 ($P<0.001$), 且随疾病严重程度升高; 在间质性肺病如肺泡蛋白沉积症中, NSE 与疾病严重程度指数 LDH 呈正相关 ($r=0.56, P<0.001$); 在急性肺损伤动物模型中, NSE 抑制剂可减轻肺损伤; 在肺炎中, 重症肺炎患儿 NSE 水平显著高于普通肺炎患儿 ($P<0.05$)。NSE 作为一种多功能蛋白, 在肺部疾病尤其是在肺炎中的诊断、病情监测和预后评估中具有重要价值。本文系统综述了 NSE 在肺部疾病中的应用研究进展。

【关键词】 神经元特异性烯醇化酶; 肺部疾病; 肺炎; 综述

【基金项目】 潍坊市卫健委科研项目 (WFWSJK-2021-105)

【收稿日期】 2026 年 4 月 17 日

【出刊日期】 2026 年 5 月 19 日

【DOI】 10.12208/j.ijcr.20260230

Research progress on the application of neuron-specific enolase in pulmonary diseases

Yao Fu¹, Xianliang Lang², Lexiang Yu¹, Tianhua Li^{1*}

¹The First Affiliated Hospital of Shandong Second Medical University, Weifang People's Hospital, Weifang, Shandong

²The Second People's Hospital of Linqu County, Shandong Province, Linqu, Shandong

【Abstract】 Neuron-specific enolase (NSE) is an acidic protease unique to neurons and neuroendocrine cells, serving as a sensitive biochemical indicator for assessing brain injury. In recent years, the application of NSE in pulmonary diseases has become increasingly widespread, making it a research hotspot. In small cell lung cancer, NSE serves as a neuroendocrine biomarker with a diagnostic sensitivity of 60%-80%. In tuberculosis, NSE levels correlate with disease activity, with a pre-treatment mean of 29.22 ng/mL, which significantly decreases post-treatment ($P<0.001$). In COPD, NSE positively correlates with the inflammatory marker CRP ($P<0.001$) and increases with disease severity; In interstitial lung diseases such as pulmonary alveolar proteinosis, NSE shows a positive correlation with the disease severity index LDH ($r=0.56, P<0.001$). In acute lung injury animal models, NSE inhibitors can mitigate lung injury. In pneumonia, NSE levels in children with severe pneumonia are significantly higher than those in children with ordinary pneumonia ($P<0.05$). As a multifunctional protein, NSE holds significant value in the diagnosis, disease monitoring, and prognosis assessment of pulmonary diseases, particularly pneumonia. This article systematically reviews the research progress on the application of NSE in pulmonary diseases.

【Keywords】 Neuron-specific enolase; Pulmonary disease; Pneumonia; Summarize

神经元特异性烯醇化酶 (neuron-specific enolase, NSE) 是神经元和神经内分泌细胞特有的一种酸性蛋白酶, 是判定脑损伤的敏感生化指标, 也是神经内分泌肿瘤 (如小细胞肺癌) 的特异性标志物^[1,2]。近年研究

发现, 肺作为一种内分泌器官, 存在肺神经内分泌细胞 (PNEC), 能够分泌包括 NSE 等多种活性物质^[3,4]。这一发现为 NSE 在肺部疾病中的研究奠定了基础。本文就 NSE 在肺部疾病中的应用研究进展进行综述。

*通讯作者: 李田华

1 NSE 的结构和来源

神经元特异性烯醇化酶(neuron-specific enolase, NSE)也称为 γ 烯醇化酶或烯醇化酶-2(Eno2),为胞浆二聚体酶,是神经元和神经内分泌细胞所特有的一种酸性蛋白酶,存在于细胞质内,它主要存在于胺前体摄取和脱羧(APUD)谱系中,如垂体、甲状腺、胰腺、肠道和肺^[1,5]。正常情况下,此酶在脑脊液和血液中的浓度极少,当神经元水肿、变性、坏死时,则通过受损的细胞膜及血脑屏障释放进入血液和脑脊液中,血液循环中的NSE与神经内皮来源细胞的死亡数量有关,是判定脑损伤敏感的生化指标,同时也是神经内分泌肿瘤的特异性标志^[2],如神经母细胞瘤、甲状腺髓质瘤和小细胞肺癌,可用于评估脑损伤程度及肿瘤的鉴别诊断、病情监测、疗效评价和复发预报。最新研究中认为^[6],NSE具有多种功能,存在于多种组织细胞中,参与多种反应。除了其在细胞质中已确立的糖酵解功能外,NSE的细胞定位和差异表达的变化还与感染、炎症、自身免疫性疾病和癌症等多种病理学相关。

2 NSE 在肺部肿瘤中的表达

NSE在肺部疾病中的应用最早是在肺癌中,并且应用的最广泛,研究的最深入,尤其是具有神经内分泌功能的小细胞肺癌,其血清NSE水平明显升高^[7]。Ebert^[8]通过对小细胞肺癌患者治疗前血清NSE研究,表明NSE用于小细胞肺癌诊断具有较高特异性和敏感性。NSE被用作小细胞肺癌(SCLC)的诊断、预后和随访的肿瘤标志物,其血清水平因肿瘤大小、疾病分期和转移而显著不同。在生理条件下,NSE仅在特定组织中表达。NSE的过度表达和血清NSE水平的升高可能与肺癌的恶性增殖有关,对肺癌的诊断、分期、治疗和预后具有重要价值。然而,Patricia等^[9]对178例来自乳腺、肺、胃和肾脏的肿瘤患者研究中发现NSE普遍升高,因此认为NSE是非特异性的,是几乎所有的肿瘤阳性的一个公认的神内内分泌标志物。

3 NSE 对肺结核的诊断价值

早在2009年,Racil等^[10]就提出了NSE对肺结核的诊断价值。他们进行了一项前瞻性研究,在40名男性结核病患者进行抗结核化疗前,收集了包括NSE、癌抗原125(CA₁₂₅)、血管紧张素转换酶(angiotensin-converting enzyme, ACE)和细胞角蛋白片段19(CYFRA₂₁₋₁)在内的四种肿瘤标志物的血清水平。他们发现91.66%的病例NSE水平较高,平均值为29.22ng/ μ L。这种最高的敏感性优于其他肿瘤标志物:CA₁₂₅为55.55%,ACE为28.94%,CYFRA₂₁₋₁为7.6%。

此外多项研究发现,继发于结核性脑膜炎的急性粟粒性结核儿童血清和脑脊液中的NSE、S100B和神经肽Y(NPY)水平显著高于单纯患有急性粟粒性结核或脑膜炎的儿童^[11,12]。早期发现这些肿瘤标志物对于诊断继发于急性粟粒性结核的结核性脑膜炎具有重要意义。

Nam等^[13]讨论了NSE在指示结核病活动性和严重程度方面的预测价值,并确定了NSE在结核病患者中的起源。他们对2010年至2011年新诊断的结核病患者进行了单中心回顾性分析。根据胸片将患者分为两组(局灶节段性和广泛性)。评估治疗前后NSE浓度。为了确定血清NSE的来源,利用免疫组织化学和免疫荧光比较了NSE染色和巨噬细胞特异性CD68染色在肺组织和组织芯片中的表达。结果显示,结核病患者血清NSE浓度明显升高,治疗后NSE水平降低($P<0.001$)。广泛组血清NSE平均浓度(25.12ng/mL)显著高于局灶段组(20.23ng/mL, $P=0.04$)。免疫组织化学染色显示结核组织中大量巨噬细胞表达NSE和CD68阳性。此外,NSE信号主要与CD68信号共存于结核患者的组织芯片中。认为NSE可用于监测结核活性和治疗反应,血清NSE水平升高至少部分来源于肉芽肿病变中的巨噬细胞。

4 NSE 在慢性阻塞性肺疾病中的诊断价值

Barouchos等^[14]研究了慢性阻塞性肺疾病(COPD)恶化患者中肿瘤标志物和炎症生物标志物之间的相关性,发现COPD和炎症生物标志物之间存在着某种联系。根据全球慢性阻塞性肺病倡议(GOLD),患者被分为两个疾病组(严重程度C和D)。结果显示,C组C反应蛋白与CA₁₂₅呈显著正相关($P=0.05$),D组白细胞计数与NSE呈显著正相关($P=0.02$),CRP与癌症抗原19-9(CA19-9)呈显著正相关($P=0.02$)与NSE呈显著正相关($P<0.001$),红细胞沉降率(ESR)与NSE呈显著正相关($P=0.03$)。相比之下,两组NSE、癌胚抗原(CEA)和CYFRA₂₁₋₁的检测结果显示无显著性差异。这些结果表明,某些肿瘤标志物增加,并与炎症生物标志物水平的增加和疾病的严重程度有关。Jie Li^[15]2017年在南昌省立胸科医院对102名被诊断为COPD的患者进行研究,发现COPD患者血清NSE水平随COPD严重程度的增加而逐渐升高。

5 NSE 在间质性肺病中的应用价值

肺泡蛋白沉积症(PAP)是一种极为罕见的间质性肺病,拥有属性,大量脂蛋白物质在肺泡内异常积聚,导致肺通气功能受损,增加呼吸道感染的风险^[16]。病因

尚不清楚,可能与肺泡巨噬细胞功能缺陷有关。由于缺乏典型的临床症状,PAP的诊断很容易与其他表现相似的间质性肺疾病混淆或漏诊。目前开放性肺活检和支气管肺活检作为临床诊断的金标准^[17],但由于支气管肺泡灌洗液和影像学检查对临床诊断也有重要意义,因此对开放性肺活检和支气管肺活检的要求较低。2016年,Ludtke等^[18]分析了11例PAP患者的临床、病理和生化特征,为PAP的诊断和治疗提供更多信息。他们观察到CEA在大多数患者中升高,CYFRA₂₁₋₁和NSE在所有患者中升高。Fang^[19]等人的一项研究也得到了类似的结果。PAP患者血清中肿瘤标志物如CEA、鳞状细胞癌抗原(SCC)、NSE等的变化与病情严重程度指数(LDH、PaO₂)的变化一致。血清CEA、NSE水平与乳酸脱氢酶(LDH)值呈显著正相关(r 分别为0.60, $P<0.001$ 和0.56, $P<0.001$)。全肺灌洗后,血清CEA、NSE、SCC水平显著下降(分别为 15.7 ± 22 比 8.7 ± 10.6 , 16.6 ± 11.8 比 7.9 ± 5.2 , 0.59 ± 0.42 比 0.4 ± 0.24 ; $P<0.05$)。此外,Arai等^[20]还特别分析了CYFRA₂₁₋₁与PAP其他疾病严重程度标志物之间的相关性,包括肺功能参数,肺泡-动脉氧梯度,英国医学研究委员会反应呼吸困难和疾病严重程度评分。他们观察到诊断时血清CYFRA₂₁₋₁水平与测量的疾病严重程度参数显著相关。全肺灌洗和吸入粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)后,血清CYFRA₂₁₋₁水平显著降低,免疫组织化学显示CYFRA₂₁₋₁定位于增生的肺泡II型细胞和肺泡内的脂蛋白物质。因此,血清中CEA、NSE、SCC和CYFRA 21-1等肿瘤标志物的水平,可反映疾病的严重程度,并可预测白血病的治疗效果。另外,Zhao^[21]等对烟台山医院2018年1月至2019年12月确诊的矽肺455例进行研究发现,矽肺患者血清NSE水平显著升高,可作为矽肺诊断和鉴别诊断的重要参考指标。

6 NSE在急性肺损伤中的应用

最近,龚等^[22]发现,在体内用脂多糖(LPS)攻击的小鼠的肺内皮细胞(ECs)和在体外用LPS处理的人肺动脉ECs(HPAECs)中,关键糖酵解激活剂PFKFB3的表达和活性均显著增加。以PFKFB3为靶点阻断糖酵解,通过抑制炎症和细胞凋亡减轻脓毒症相关的急性肺损伤(ALI)。一致的是,Zhong等^[23]的研究也表明,在2016年的小鼠模型中,抑制糖酵解减轻了LPS诱导的ALI。认为NSE作为糖酵解途径中不可缺少的一种酶,可能在ALI中起着关键的致病作用。我们的研究小组在重症急性胰腺炎(SAP)诱发的大鼠ALI模

型中验证了这一观点。

重症急性胰腺炎(SAP)是一种急性腹部疾病,并发症多,死亡率高^[24]。SAP常合并全身性炎症反应症候群和器官衰竭,死亡率高达10-30%。ALI是SAP最常见的早期并发症之一,也是早期死亡率高的主要原因。60%的SAP患者在入院后7天内死于呼吸衰竭^[25]。近年来,学者们将这种肺损伤定义为SAP-ALI。虽然对SAP-ALI的发病机制和药物干预已有很多研究,但SAP-ALI的确切发病机制仍不完全清楚,病死率仍然很高。Owusu^[26]研究发现,SAP-ALI模型大鼠肺组织中NSE、caspase-1、IL-1 β 和TNF- α 的表达明显增加,NSE抑制剂可明显抑制caspase-1的表达和活化,减轻肺损伤。这可能与NSE(糖酵解的关键同工酶)介导的糖酵解异常增强以及SAP-ALI期间半胱天冬酶-1介导的细胞凋亡的促进有关。

7 NSE在肺炎中的应用价值

Erika Cione^[27]一项针对成人新冠肺炎的研究,评估了有呼吸困难和无呼吸困难新冠肺炎患者的血清NSE水平。在这项研究中,评估了2020年3月30日至7月30日在意大利卡坦扎罗转诊的年龄 >18 岁的严重急性呼吸系统综合征冠状病毒2型感染和未感染患者。总共有323名患者(178名男性,145名女性)入选;其中128例为新冠肺炎患者(39.6%),195例为对照组患者(60.4%)。同时测定白细胞介素-6、降钙素原、C反应蛋白和NSE。检测到新冠肺炎患者的NSE值显著高于对照组($P<0.05$)。Denise等^[28]对2019新冠病毒疾病回顾性研究发现NSE、乳酸脱氢酶(LDH)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)、嗜中性粒细胞计数(N)、嗜中性粒细胞与淋巴细胞的比率(N/L)、肌钙蛋白、肌酸激酶(MB)、肌红蛋白、D-二聚体、脑利钠肽(BNP)及其N端前激素(NT-proBNP)等生物标志物可以很容易地用于预测疾病的严重程度、住院情况、重症监护室(ICU)入院情况和死亡率。国内Li^[29]等对129例支气管肺炎患儿(包括支原体肺炎67例,非支原体肺炎62例)和136例健康患儿进行比较发现,肺炎组患儿NSE水平高于健康对照组患儿($P<0.05$)。并且重症肺炎高于普通肺炎患儿组。提示血清NSE与肺炎有一定的相关性,考虑NSE也可能属于肺自身合成或分泌的一种物质,在炎症、缺氧等作用下血清水平可明显升高。这些数据为进一步研究NSE作为肺炎进展的临床标志物的潜在作用提供了背景。

NSE在肺部疾病中的研究日益增多,显示出重要的诊断价值。正常情况下NSE浓度极低,在呼吸系统

疾病中 NSE 显著升高。重症肺炎患儿明显高于普通肺炎, 提示 NSE 对疾病的预后和进展具有重要的参考价值, 为儿科医生及时准确的判断病情、调整治疗方案提供了重要的临床指导意义。

总之, NSE 作为一种多功能蛋白质, 既可作为儿童肺部感染性疾病的一个炎症指标, 又作为肺脏内分泌器官分泌的活性物质^[30], 其可以直接向肺中的许多细胞发出信号, 通过肺感觉神经元向大脑发出信号, 并可能通过循环向整个身体的细胞发出信号, 参与多种反应, 已可能成为连接神经系统与呼吸系统疾病的关键分子。

参考文献

- [1] Hannaert V, Brinkmann H, Nowitzki U, et al. Enolase from *Trypanosoma Brucei*, from the amitochondriate protist *Mastigamoeba Balamuthi*, and from the chloroplast and cytosol of *Euglena gracilis*: pieces in the evolutionary puzzle of the eukaryotic glycolytic pathway[J]. *Mol Biol Evol*, 2000,17:989–1000.
- [2] Cooper EH. Neuron-specific enolase. *Int J Biol Markers*, 1994 Oct-Dec,9(4):205-10.
- [3] Christin S Kuo , Spyros Darmanis, Alex Diaz de Arce , et al. Neuroendocrinology of the lung revealed by single-cell RNA sequencing[J]. *Elife*, 2022, 11: e78216.
- [4] Xu J, Yu H. Less is more: rare pulmonary neuroendocrine cells function as critical sensors in lung[J]. *Dev Cell*, 2020,55(2):123–32.
- [5] Piast M, Kustrzeba-Wojcicka I, Matusiewicz M, et al. Molecular evolution of enolase[J]. *Acta Biochim Pol*, 2005, 52:507–513.
- [6] Xu CM, Luo YL, Li S, et al. Multifunctional neuron-specific enolase: its role in lung diseases[J]. *Biosci Rep*, 2019,39(11):BSR20192732.
- [7] Isgro MA, Bottoni P. Neuron-specific enolase as a biomarker: biochemical and clinical aspects[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2015,867:125–143.
- [8] Ebert W, Muley T, Trainer C, et al. Comparison of changes in the NSE levels with clinical assessment in the therapy monitoring of patients with SCLC. *Anticancer Res*, 2002 Mar-Apr,22(2B):1083-9.
- [9] Patricia Mjones L, Sagatun IS, Nordrum, et al. Neuron-specific enolase as an immunohistochemical marker is better than its reputation[J]. *Epub*, 2017,65(12):687–703.
- [10] Racil H, Saad S, Rouhou SC, et al. The value of tumor markers in pulmonary tuberculosis[J]. *Tunis Med*, 2009, 87:330–333.
- [11] Zhang CX, Zhang DJ, Wang YL, et al. Expression level of NSE, S100B and NPY in children with acute miliary phthisis and secondary tubercular meningitis[J]. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci*, 2016,20: 1474–1478 .
- [12] Rohlwink UK, Mauff K, Wilkinson KA, et al. Biomarkers of cerebral injury and inflammation in pediatric tuberculous meningitis[J]. *Clin. Infect. Dis*, 2017, 65:1298–1307.
- [13] Nam SJ, Jeong JY, Jang TW, et al. Neuron-specific enolase as a novel biomarker reflecting tuberculosis activity and treatment response[J]. *Korean J. Intern. Med*, 2016,31: 694–702,
- [14] Barouchos, N, Papazafiropoulou, A, Iacovidou, N. et al. Comparison of tumor markers and inflammatory biomarkers in chronic obstructive pulmonary disease (COPD) exacerbations[J]. *Scand. J. Clin. Lab. Invest*,2015, 75: 126–132,
- [15] Li J, Kong X, Shu W, et al. The association of serum neuron-specific enolase with other disease markers in chronic obstructive pulmonary disease: a case control study[J]. *Pak J Med Sci*,2018,34(5):1172–1176.
- [16] Sierra-Rivera A, Ferriz-Vivancos J, Fandos-Sánchez M, et al. Utility of anti-GM-CSF antibodies in the diagnosis of pulmonary alveolar proteinosis: a case report. *EJIFCC*, 2023 ,,34(2):174-180.
- [17] Wołoszczak J, Wrześniewska M, Hrapkowicz A, et al. A Comprehensive Outlook on Pulmonary Alveolar Proteinosis-A Review. *Int J Mol Sci*, 2024 ,25(13):7092.
- [18] Ludtke TH, Rudat C, Wojahn I, et al. Tbx2 and Tbx3 act downstream of shh to maintain canonical wnt signaling during branching morphogenesis of the murine lung[J]. *Dev Cell*, 2016, 39:239–253.
- [19] Fang SC, Lu KH, Wang CY, et al. Elevated tumor markers in patients with pulmonary alveolar proteinosis[J]. *Clin Chem Lab Med*, 2013, 51:1493–1498.
- [20] Arai T, Inoue Y, Sugimoto C, et al. CYFRA 21 – 1 as a disease severity marker for autoimmune pulmonary alveolar proteinosis[J]. *Respirology*, 2014,19:246–252.
- [21] Zhao YX, Dong ZP, Fan ZM, et al. Changes of neuron

- specific enolase in serum of patients with silicosis. *Zhonghua Lao Dong Wei Sheng Zhi Ye Bing Za Zhi*, 2021,39(3):215–217.
- [22] Gong Y, Lan H, Yu Z, et al. Blockage of glycolysis by targeting PFKFB3 alleviates sepsis-related acute lung injury via suppressing inflammation and apoptosis of alveolar epithelial cells[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2017,491:522–529
- [23] Zhong WJ, Yang HH, Guan XX, et al. Inhibition of glycolysis alleviates lipo-polysaccharide-induced acute lung injury in a mouse model[J]. *J Cell Physiol*, 2019,234:4641–41654.
- [24] Cui H, Li S, Xu, C, et al. Emodin alleviates severe acute pancreatitis-associated acute lung injury by decreasing pre-B-cell colony-enhancing factor expression and promoting polymorphonuclear neutrophil apoptosis[J]. *Mol. Med. Rep*, 2017,16:5121–5128,
- [25] Guice, K S, Oldham K T, Johnson K J , et al. Pancreatitis-induced acute lung injury[J]. *An ARDS model*.*Ann. Surg*, 1988, 208:71–77.
- [26] Owusu L, Xu C, Chen H, et al. Gamma-enolase predicts lung damage in severe acute pancreatitis-induced acute lung injury[J]. *J. Mol. Histol*, 2018, 49:347–356.
- [27] Erika C, Antonio S, Pietro G, et al. Neuron-specific enolase serum levels in COVID-19 are related to the severity of lung injury[J]. *PLoS ONE*, 2021,16(5):e0251819.
- [28] Denise Battaglini HC, Castro-Faria-Neto, et al. Laboratory biomarkers for diagnosis and prognosis in COVID-19[J]. *Front Immunol*, 2022,13:857573.
- [29] Tianhua L, Minglei L, Jie F, et al. Evaluation and clinical significance of serum neurospecific enolase in children with pneumonia: a case-control study[J]. *BMC Pediatr*, 2024, 24(1):379.
- [30] Jinhao Xu , Haoze Yu , Xin Sun .Less Is More: Rare Pulmonary Neuroendocrine Cells Function as Critical Sensors in Lung[J].*Dev Cell*, 2020 ,55(2):123-132.

版权声明: ©2026 作者与开放获取期刊研究中心 (OAJRC) 所有。本文章按照知识共享署名许可条款发表。

<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



OPEN ACCESS