

轻微肝性脑病早期诊断的血清神经退行性生物标志物

陈华琼, 杨婧*, 高源

昆明医科大学第二附属医院消化内科, 云南 昆明

收稿日期: 2026年1月6日; 录用日期: 2026年1月30日; 发布日期: 2026年2月9日

摘要

轻微肝性脑病(MHE)是肝性脑病的早期阶段, 隐匿性强, 临床漏诊率高。早期识别及治疗MHE能够改善肝硬化患者的生活质量、预防疾病进展、降低医疗成本及提高患者的生存率。一些研究表明, 与中枢神经系统相关的血清神经退行性生物标志物, 如S100 β 蛋白(PS100-Beta)、神经丝轻链(NfL)、胶质纤维酸性蛋白(GFAP)、细胞外囊泡(EVs)、tau蛋白和泛素羧基末端水解酶L1 (UCHL1)可作为MHE早期诊断的辅助生物标志物。本文将对上述血清神经退行性生物标志物进行综述。

关键词

轻微肝性脑病, 诊断, 生物标记物

Serum Neurodegenerative Biomarkers for the Early Diagnosis of Minimal Hepatic Encephalopathy

Huaqiong Chen, Jing Yang*, Yuan Gao

Department of Gastroenterology, The Second Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming Yunnan

Received: January 6, 2026; accepted: January 30, 2026; published: February 9, 2026

Abstract

Minimal hepatic encephalopathy (MHE) is an early stage of hepatic encephalopathy, which is highly

*通讯作者。

文章引用: 陈华琼, 杨婧, 高源. 轻微肝性脑病早期诊断的血清神经退行性生物标志物[J]. 临床医学进展, 2026, 16(2): 1850-1856. DOI: 10.12677/acm.2026.162579

occult and has a high rate of missed diagnosis. Early identification and treatment of MHE can improve the quality of life, prevent disease progression, reduce medical costs and improve the survival rate of patients with liver cirrhosis. Several studies have shown that central nervous system-related serum neurodegenerative biomarkers, for example, S100 β protein (PS100-Beta), neurofilament light chain (NfL), glial fibrillary acidic protein (GFAP), extracellular vesicles (EVs), tau protein and ubiquitin carboxy-terminal hydrolase L1 (UCHL1), can be used as auxiliary biomarkers for early diagnosis of MHE. This article will review the above serum neurodegenerative biomarkers.

Keywords

Minimal Hepatic Encephalopathy, Diagnosis, Biomarkers

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

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



Open Access

1. 前言

轻微肝性脑病(minimal hepatic encephalopathy, MHE)是指肝硬化患者出现神经心理学或神经生理学异常而无定向力障碍、无扑翼样震颤等症状,但认知功能正常的一种状态,是肝性脑病的早期阶段[1]。据统计,20%到80%的肝硬化患者会发生MHE[2],但由于MHE缺乏特异性的体征及症状,难以发现及诊断[3]。MHE与患者的生活质量受损、执行日常任务的能力下降以及工作和交通事故风险增加相关。此外,MHE可预测OHE的发生,与不良预后相关,是影响肝硬化生存率的独立危险因素[4][5]。尽管如此,仅有半数的医生会对肝硬化患者进行MHE评估,而多达38%的医生从未对这些患者进行过心理测量评估[6]。因此,早期诊断和治疗显得尤为关键。

目前MHE的诊断主要采用肝性脑病心理测量评分(psychometric hepatic encephalopathy score, PHES)或临界闪烁频率(critical flicker fusion frequency, CFF)等检测方法,但这些检测方法过程复杂耗时,难以常规应用于临床实践,且测试结果受多种因素影响,会导致可靠性下降[7][8]。因此,一种简便且快速的早期诊断的血浆生物学标志物对改善其治疗和防止进展为OHE具有重大的临床意义。即使在MHE已经发生的情况下,生物标志物仍然能够用于评估疾病的严重程度或识别可能从预防措施中受益的患者。

近年来,一些省时、方便的血液生物标志物检测方法被应用于临床。例如,血氨水平因其较高的阴性预测值而广泛应用于HE的诊断。然而,HE的病理生理机制尚未完全清楚。虽然脑内氨的升高是HE的一个重要特征,但高氨血症的程度与HE的分级似乎没有直接的相关性,其识别MHE的准确性仍存在争议[9]。星形胶质细胞增生被认为是HE病理生理学的重要基石。之前的研究表明,星形细胞肿胀、星形细胞和神经元功能障碍、严重的线粒体功能障碍以及神经元细胞的严重损伤或死亡都会导致HE症状。小胶质细胞活化、突触过度修剪、星形细胞神经变性和全身炎症改变的神经传递与MHE的发病机制相关[10]。最近,一些血浆神经退行性生物标志物已被探索用于MHE的早期诊断。

2. 神经退行性标志物在功能性脑病中升高的生物学合理性

神经退行性标志物通常在阿尔茨海默病、帕金森病等经典神经退行性疾病中被广泛研究,其升高与神经元损伤、轴突病变或神经胶质细胞激活等明确的神经退行性病理改变密切相关[11]。然而,在功能性脑病中,尽管缺乏显著的神经元死亡或结构性脑损伤的影像学或病理学证据,这些标志物水平的升高并非完全没有生物学依据。首先,功能性脑病常与长期的慢性应激、神经炎症或代谢紊乱相关。慢性应激

可通过下丘脑-垂体-肾上腺轴(HPA轴)的过度激活,导致糖皮质激素水平升高,后者可通过多种机制影响神经元功能,包括促进兴奋性氨基酸释放、增加氧化应激以及抑制神经营养因子的表达,这些过程虽未达到明显的神经元死亡程度,但可能引起轻微的神经元损伤或突触功能障碍,从而导致神经退行性标志物的少量释放[12]-[14]。其次,功能性脑病患者常存在脑区之间的功能连接异常或神经递质失衡,如5-羟色胺、多巴胺等神经递质系统的紊乱。这种功能紊乱可能间接影响神经元的代谢状态和细胞膜的完整性,使神经元胞内的某些蛋白(如tau蛋白、 α -突触核蛋白等)更容易漏出到脑脊液或血液中,导致标志物水平的升高[15]。此外,神经胶质细胞的激活在功能性脑病中也可能扮演一定角色。小胶质细胞和星形胶质细胞作为中枢神经系统的免疫和支持细胞,在应对慢性心理压力或代谢异常时可能发生活化,释放促炎因子和细胞因子,这些炎症介质可进一步加剧神经元的应激状态,促进神经退行性标志物的产生和释放[16]。因此,功能性脑病中神经退行性标志物的升高,可能反映了一种亚临床水平的神经元功能障碍或轻微的神经损伤,而非经典意义上的大规模神经退行性变,其生物学本质可能与神经可塑性降低、神经炎症反应以及神经递质系统失衡等病理生理过程相关。

肝功能受损对血清神经退行性标志物水平存在潜在干扰。当肝功能受损时,白蛋白合成减少,可能导致血液中神经退行性标志物的浓度发生变化。研究表明,白蛋白浓度与所有神经生物标志物均呈弱负相关,但部分标志物无统计学意义。肾脏是清除循环中蛋白质代谢产物的关键器官,肾功能下降可能导致这些脑源性蛋白在血液中蓄积,从而影响其作为神经退行性病变标志物的特异性。研究发现,肾功能下降与血清中神经丝轻链蛋白(NFL)、tau蛋白和胶质纤维酸性蛋白(GFAP)水平升高显著相关[17][18]。

对于怀疑有神经退行性疾病的患者,除了检测血清神经退行性标志物、对其进行动态监测、观察其变化趋势外,还需进行认知功能评估、脑部影像学检查等进行综合评估,以排除其他可能的病因。同时,不同个体的肝功能和肾功能状况可能存在差异,对血清神经退行性标志物水平的影响也可能不同。因此,在诊断时需要考虑个体差异,结合患者的具体情况进行分析。

3. S100 β 蛋白(PS100-Beta)

S100 β 是一种酸性蛋白,主要由星形胶质细胞和雪旺细胞产生,S100 β 对CNS不完全具有特异性,但其在脑内的浓度比其他组织高得多。因此,该蛋白可作为脑损伤的标志物。同时,一些证据表明,S100 β 或许能作为评估血脑屏障通透性的有效外周生物标志物。据报道,在不同的神经系统疾病中,高水平的S100 β (正常值 $<0.10\text{ ug/L}$)可能与脑病变和血脑屏障通透性改变相关;这些疾病包括蛛网膜下腔出血、创伤性脑损伤、癫痫发作/癫痫持续状态、或脑肿瘤[19]。

Duarte-Rojo等人的研究显示,相较于健康对照组和肝硬化患者,HE 1期和HE 2期患者的血清S100 β 水平显著提高。通过ROC曲线分析,S100 β 在诊断MHE中的最佳临界值为 $>0.13\text{ ng/mL}$,其敏感度为83.3%,特异度为63.6%,AUROC为0.801。S100 β 与PHES的相关性表明,PHES评分越低,HE越严重,血清S100 β 浓度就越高[20]。Saleh等人的研究也证实了S100 β 在MHE中的诊断价值,当血清S100 β 诊断HE的最佳临界值设定为 0.198 g/L 时,其特异度达到91.3%,敏感度为51.7%,阳性预测值为87.5%,阴性预测值为58.3%,诊断效能为67.3%。同时,血浆氨水平和血清S100浓度之间存在显著正相关[21]。同样,Wiltfang等人发现,S100 β 水平在预测MHE的特异性和敏感性分别达到了100%和56.5%。他们还分析了血清S100 β 在肝硬化患者接受颈静脉肝内门体分流术(TIPSS)后作为神经元损伤替代标志物的作用,并发现两者之间存在正相关。此外,尽管S100 β 显著依赖于Child-Pugh评分,但它与认知障碍的关联性比Child-Pugh评分更为紧密[22]。

上述研究表明,S100 β 有助于准确判断HE的早期阶段,有望成为衡量由HE引起的轻度认知功能障碍的替代性指标,但目前尚缺乏对血清S100 β 进行重复测量的研究。后续研究将评估治疗策略对血清

S100 β 水平系统性变化的影响, 并研究血清 S100 β 与肝病病因学的关系。

4. 神经丝轻链蛋白(Neurofilament Light Chain, NfL)

NfL 是一种神经元细胞质蛋白, 负责维持轴突的细胞骨架。它在脑脊液和血液中的水平能反映各种神经系统疾病(包括炎症性、神经变性、创伤性和脑血管疾病)中的神经元损伤, 被认为是神经系统疾病的潜在生物标志物[23]。最近的研究表明, 血 NfL 水平可能与肝硬化和 MHE 患者的神经轴索损伤相关。

有研究表明, 通过 PHES 诊断为 MHE 的肝硬化患者 NfL 水平显著高于无 MHE 的患者, 且 OHE 患者血清 NfL 水平明显高于 MHE 患者。血清 NfL 的水平与 PHES 值、血氨、Child-Pugh 评分、MELD 评分、血清白蛋白、TBIL、PT 及肝硬化 OHE 患者住院天数相关。血清 NfL 水平是 PHES 不良结果的独立影响因素, 其水平与 MHE 显著相关, OR 值为 1.020, AUROC 为 0.8134, 诊断 MHE 的最佳界值为 ≥ 18.8 pg/mL, 其敏感度和特异度分别为 87.5%和 74.3%。此外, 随着 HE 程度的加重, 血清 NfL 水平也相应升高, 提示肝硬化 OHE 患者血清 NfL 水平与住院天数密切相关, NfL 是肝硬化患者发生 OHE 的潜在生物标志物[24]。

有研究对肝硬化患者及对照组的血浆和细胞外囊泡(EVs)中的神经纤维蛋白轻链(NfL)水平进行了评估, 并检测了利福昔明治疗前后血浆和 EVs 中 NfL 水平的变化。研究结果显示, 轻微肝性脑病(MHE)患者的血浆 NfL 水平显著高于无 MHE 患者和健康对照组。尽管 EVs 中的 NfL 水平有所增加, 但在 MHE 患者、无 MHE 患者和对照组之间未发现显著差异。在利福昔明治疗前后, MHE 患者的血浆 NfL 浓度未表现出显著变化。然而, 将患者分为有反应组和无反应组后发现, 有反应组患者在治疗后血浆 NfL 水平与基线相比显著降低。EVs 中的 NfL 含量也呈现出逆转趋势。在多变量分析中, NfL 水平与 MHE 独立相关, 当血浆 NfL 浓度设定为 12.6 pg/mL 时, 对 MHE 的检测特异度为 68%, 敏感度为 61% [25]。

5. 血清胶质纤维酸性蛋白(Glial Fibrillary Acidic Protein, GFAP)

GFAP 是星形胶质细胞骨架的主要蛋白, 并且被确定为星形胶质细胞损伤和活化的生物标志物[26]。GFAP 是一种重要的细胞结构蛋白, 在维持血脑屏障、星形胶质细胞迁移和增殖等多种生理过程中发挥作用。此外, 各种疾病(如创伤性脑损伤或神经变性)可导致反应性(星形)胶质细胞增生和中间丝蛋白(如 GFAP)表达增加[27]。与 NfL 相似, 血清 GFAP 水平也与 MHE 及其严重程度独立相关。

一项研究表明, 在肝硬化患者中, 伴有 MHE 患者的血清 GFAP 水平显著高于无 MHE 患者、健康对照组。血清 GFAP 与 PHES 评分、终末期肝病模型评分、氨和 IL-6 血清水平相关。多变量 logistic 回归分析显示, 血清 GFAP 水平与 MHE 独立相关(OR 为 1.009)。但在酒精相关性肝硬化患者与非酒精相关性肝硬化患者之间, 或者在持续饮酒患者与停止饮酒患者之间, 血清 GFAP 水平无差异[28]。这些结果表明, 血清 GFAP 可以作为轻微肝性脑病患者星形胶质细胞损伤的一种新的生物标志物。

6. 细胞外囊泡(Extracellular Vesicles, EVs)

EVs 由生物体中的所有细胞释放, 包含蛋白质、micro RNAs、mRNAs 和其他生物活性分子, 并存在于不同的体液中。细胞外囊泡在细胞间通讯以及免疫系统和神经炎症的调节中起重要作用。细胞外囊泡的货物(如蛋白质和 miRNA)在病理情况下可发生改变。EVs 内容物的分析可能成为不同病理诊断中非常有用的工具。EVs 可穿过血脑屏障, 将病理信号从外周传递到大脑。这有助于在高氨血症和肝性脑病以及神经变性疾病中诱发神经炎症以及认知和运动障碍[29]。在神经系统疾病领域, 神经元来源的 EVs 的组成已被确认为潜在的生物标志物。

MHE 与免疫系统的变化有关, 包括促炎环境的增加和 CD4⁺ T 淋巴细胞分化的改变。其机制尚不清

楚。EVs 中的货物变化可能作为与 MHE 相关的免疫系统变化的介质发挥主要作用。最近, Gallego 等人研究了 MHE 患者血液中 EVs 的组成和细胞起源的差异, 以及 MHE 患者的血浆 EVs 是否在诱导 MHE 患者的促炎环境和改变 CD4⁺T 淋巴细胞亚型的分化中发挥作用, 以及它们在调节与 MHE 相关的免疫系统中的作用。MHE 患者血浆 EVs 中 miRNA 和蛋白含量发生了改变, 并富集了炎症因子。MHE 患者 EVs 可调节 CD4⁺T 淋巴细胞促炎因子 IL-17、IL-21、TNF- α 和抗炎因子 TGF- β 的表达, 增加 Th 滤泡细胞和 Treg 细胞的比例和 Th17 细胞的活化。综上所述, 血浆 EVs 可能在诱导 MHE 中的免疫变化中发挥重要作用。此外, 我们发现 MHE 患者血液中神经来源的 EVs 比例更高[30]。这些研究表明, EVs 的组成和来源分析可以作为 MHE 及其向 OHE 进展的生物标志物, 但需要更详细的研究来提高其诊断价值。

7. Tau 蛋白和泛素羧基末端水解酶 L1 (Ubiquitin Carboxy-Terminal Hydrolase L1, UCH-L1)

tau 蛋白是神经元中的微管相关蛋白, 其功能障碍可引起轴突运输受损、突触改变和线粒体功能障碍[31]。UCH-L1 是神经元特异性蛋白, 是泛素 - 蛋白酶体通路的重要组成部分, 泛素 - 蛋白酶体通路参与清除异常蛋白和保护神经元免受潜在毒性蛋白的影响, UCH-L1 缺失会导致中枢和外周神经变性和脑损伤[32]。

在一项前瞻性研究中, 首次在中国肝硬化患者中探讨了 NfL、GFAP、tau 和 UCH-L1 单独和联合检测诊断 MHE 和预测 OHE 发生的能力。研究结果表明, MHE 患者血浆 NfL 和 GFAP 水平显著升高, tau 蛋白水平较低, 而血浆 UCH-L1 水平在 MHE 患者和无 MHE 患者之间无显著差异。在所有肝硬化患者中, NfL、GFAP、tau 和 UCH-L1 可以联合诊断 MHE, AUROC 为 0.748, 准确度、灵敏度和特异度分别为 71.0%、71.9%和 71.6%。在无 OHE 史的患者中, 联合检测的 AUROC 为 0.764, 准确度、灵敏度和特异度分别为 72.5%、71.7%和 73.0%。然而, GFAP、IL-6、MELD 评分与 OHE 发展显著相关, 而 NfL、tau 蛋白和 UCH-L1 与 OHE 的发生无关[33]。

8. 小结

综合前述分析, 血清 S100 β 和 GFAP 与脑损伤(特别是星形胶质细胞损伤)高度相关, NfL 水平可能与肝硬化及 MHE 患者的神经轴索损伤存在相关性。S100 β 、GFAP、NfL 与 MHE 的存在及 HE 的严重程度相关, 有望成为 MHE 早期筛查的生物指标。EVs 中的货物变化可能作为与 MHE 相关的免疫系统变化的介质发挥主要作用, EVs 的组成和来源分析可以作为 MHE 及其向 OHE 进展的生物标志物, 但需要更详细的研究来提高其诊断价值。血清 NfL、GFAP、tau 和 UCHL1 水平联合诊断 MHE 的效能较好。对于 MHE 的诊断、预后评估, 以及治疗效果的监测和预测而言, 一种易于测量、快速且具有高敏感度和特异度的血清生物标志物仍是目前亟需的。目前大部分血清神经退行性生物标志物的诊断价值仍处于研究阶段, 多种生物标志物联合诊断 MHE 的研究鲜有报道, 有效的血清生物标志物值得进一步探讨和在临床中验证。

利益冲突

本文所有作者均声明不存在利益冲突。

参考文献

- [1] 徐小元, 丁惠国, 李文刚, 等. 肝硬化肝性脑病诊疗指南[J]. 临床肝胆病杂志, 2018, 34(10): 2076-2089.
- [2] Gairing, S.J., Mangini, C., Zarantonello, L., Gioia, S., Nielsen, E.J., Danneberg, S., *et al.* (2023) Prevalence of Minimal Hepatic Encephalopathy in Patients with Liver Cirrhosis: A Multicenter Study. *American Journal of Gastroenterology*,

- 118, 2191-2200. <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000002251>
- [3] Redfield, R., Latt, N. and Munoz, S.J. (2024) Minimal Hepatic Encephalopathy. *Clinics in Liver Disease*, **28**, 237-252. <https://doi.org/10.1016/j.cld.2024.01.004>
- [4] Faccioli, J., Nardelli, S., Gioia, S., Riggio, O. and Ridola, L. (2022) Minimal Hepatic Encephalopathy Affects Daily Life of Cirrhotic Patients: A Viewpoint on Clinical Consequences and Therapeutic Opportunities. *Journal of Clinical Medicine*, **11**, Article 7246. <https://doi.org/10.3390/jcm11237246>
- [5] Kircheis, G., Knoche, A., Hilger, N., Manhart, F., Schnitzler, A., Schulze, H., et al. (2009) Hepatic Encephalopathy and Fitness to Drive. *Gastroenterology*, **137**, 1706-1715.e9. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2009.08.003>
- [6] Bajaj, J.S., Etemadian, A., Hafeezullah, M. and Saecian, K. (2007) Testing for Minimal Hepatic Encephalopathy in the United States: An AASLD Survey. *Hepatology*, **45**, 833-834.
- [7] Mouri, S. and Thabut, D. (2025) New Simple and Fast Digital Screening Method for Minimal Hepatic Encephalopathy in Cirrhotic Patients. *United European Gastroenterology Journal*, **13**, 851-852. <https://doi.org/10.1002/ueg2.70028>
- [8] Morgan, M.Y., Amodio, P., Cook, N.A., Jackson, C.D., Kircheis, G., Lauridsen, M.M., et al. (2015) Qualifying and Quantifying Minimal Hepatic Encephalopathy. *Metabolic Brain Disease*, **31**, 1217-1229. <https://doi.org/10.1007/s11011-015-9726-5>
- [9] Rose, C.F., Amodio, P., Bajaj, J.S., Dhiman, R.K., Montagnese, S., Taylor-Robinson, S.D., et al. (2020) Hepatic Encephalopathy: Novel Insights into Classification, Pathophysiology and Therapy. *Journal of Hepatology*, **73**, 1526-1547. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.07.013>
- [10] Angelova, P.R., Kerbert, A.J.C., Habtesion, A., Hall, A., Abramov, A.Y. and Jalan, R. (2022) Hyperammonaemia Induces Mitochondrial Dysfunction and Neuronal Cell Death. *JHEP Reports*, **4**, Article ID: 100510. <https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2022.100510>
- [11] Wilson, D.M., Cookson, M.R., Van Den Bosch, L., Zetterberg, H., Holtzman, D.M. and Dewachter, I. (2023) Hallmarks of Neurodegenerative Diseases. *Cell*, **186**, 693-714. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2022.12.032>
- [12] Lei, A.A., Phang, V.W.X., Lee, Y.Z., Kow, A.S.F., Tham, C.L., Ho, Y., et al. (2025) Chronic Stress-Associated Depressive Disorders: The Impact of HPA Axis Dysregulation and Neuroinflammation on the Hippocampus—A Mini Review. *International Journal of Molecular Sciences*, **26**, Article 2940. <https://doi.org/10.3390/ijms26072940>
- [13] Liu, X., et al. (2023) Neuroinflammation in Functional Brain Disorders: From Pathogenesis to Therapeutic Targets. *Journal of Neuroinflammation*, **20**, 1-15.
- [14] Wang, L., et al. (2024) Metabolic Disorders and Functional Brain Diseases: Mechanisms and Therapeutic Implications. *Metabolic Brain Disease*, **39**, 345-358.
- [15] Xiao, R., Malekmohammadi, M., Pouratian, N. and Hu, X. (2019) Characterization of Pallidocortical Motor Network in Parkinson's Disease through Complex Network Analysis. *Journal of Neural Engineering*, **16**, Article ID: 066034. <https://doi.org/10.1088/1741-2552/ab4341>
- [16] Xu, X., Mei, B., Yang, Y., Li, J., Weng, J., Yang, Y., et al. (2025) Astrocytes Lingering at a Crossroads: Neuroprotection and Neurodegeneration in Neurocognitive Dysfunction. *International Journal of Biological Sciences*, **21**, 3122-3143. <https://doi.org/10.7150/ijbs.109315>
- [17] Dhana, A., DeCarli, C.S., Dhana, K., Desai, P., Krueger, K., Dennis, K., et al. (2025) Impact of Kidney Function on Biomarkers of Neurodegeneration, White Matter Hyperintensities, and Cognition in Older Adults. *Alzheimer's & Dementia*, **21**, e70397. <https://doi.org/10.1002/alz.70397>
- [18] Berry, K., Asken, B.M., Grab, J.D., Chan, B., Lario Lago, A., Wong, R., et al. (2022) Hepatic and Renal Function Impact Concentrations of Plasma Biomarkers of Neuropathology. *Alzheimer's & Dementia: Diagnosis, Assessment & Disease Monitoring*, **14**, e12321. <https://doi.org/10.1002/dad2.12321>
- [19] Kanner, A.A., Marchi, N., Fazio, V., Mayberg, M.R., Koltz, M.T., Siomin, V., et al. (2003) Serum S100 β : A Noninvasive Marker of Blood-Brain Barrier Function and Brain Lesions. *Cancer*, **97**, 2806-2813. <https://doi.org/10.1002/cncr.11409>
- [20] Duarte-Rojo, A., Ruiz-Margáin, A., Macias-Rodriguez, R.U., Cubero, F.J., Estradas-Trujillo, J., Muñoz-Fuentes, R.M., et al. (2016) Clinical Scenarios for the Use of S100 β as a Marker of Hepatic Encephalopathy. *World Journal of Gastroenterology*, **22**, 4397-4402. <https://doi.org/10.3748/wjg.v22.i17.4397>
- [21] Saleh, A., Kamel, L., Ghali, A., Ismail, A. and El Khayat, H. (2007) Serum Levels of Astroglial S100- β and Neuron-Specific Enolase in Hepatic Encephalopathy Patients. *Eastern Mediterranean Health Journal*, **13**, 1114-1123. <https://doi.org/10.26719/2007.13.5.1114>
- [22] Wiltfang, J., Nolte, W., Otto, M., Wildberg, J., Bahn, E., Figulla, H.R., et al. (1999) Elevated Serum Levels of Astroglial S100 β in Patients with Liver Cirrhosis Indicate Early and Subclinical Portal-Systemic Encephalopathy. *Metabolic Brain Disease*, **14**, 239-251. <https://doi.org/10.1023/a:1020785009005>
- [23] Turner, M.R., Thompson, A.G. and Teunissen, C.E. (2025) Blood Level of Neurofilament Light Chain as a Biomarker

- for Neurological Disorders. *BMJ Medicine*, **4**, e000958. <https://doi.org/10.1136/bmjmed-2024-000958>
- [24] Wang, Y., Xue, Y., Xu, Y., Wang, M., Guan, J. and Chen, X. (2024) Elevated Serum Neurofilament Light Chain Levels Are Associated with Hepatic Encephalopathy in Patients with Cirrhosis. *Metabolic Brain Disease*, **39**, 1099-1108. <https://doi.org/10.1007/s11011-024-01381-0>
- [25] Fiorillo, A., Gallego, J.J., Casanova-Ferrer, F., Urios, A., Ballester, M., San Miguel, T., *et al.* (2023) Neurofilament Light Chain Protein in Plasma and Extracellular Vesicles Is Associated with Minimal Hepatic Encephalopathy and Responses to Rifaximin Treatment in Cirrhotic Patients. *International Journal of Molecular Sciences*, **24**, Article 14727. <https://doi.org/10.3390/ijms241914727>
- [26] Abdelhak, A., Foschi, M., Abu-Rumeileh, S., Yue, J.K., D'Anna, L., Huss, A., *et al.* (2022) Blood GFAP as an Emerging Biomarker in Brain and Spinal Cord Disorders. *Nature Reviews Neurology*, **18**, 158-172. <https://doi.org/10.1038/s41582-021-00616-3>
- [27] Middeldorp, J. and Hol, E.M. (2011) GFAP in Health and Disease. *Progress in Neurobiology*, **93**, 421-443. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2011.01.005>
- [28] Gairing, S.J., Danneberg, S., Kaps, L., Nagel, M., Schleicher, E.M., Quack, C., *et al.* (2023) Elevated Serum Levels of Glial Fibrillary Acidic Protein Are Associated with Covert Hepatic Encephalopathy in Patients with Cirrhosis. *JHEP Reports*, **5**, Article ID: 100671. <https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2023.100671>
- [29] Chan, B.D., Wong, W., Lee, M.M., Cho, W.C., Yee, B.K., Kwan, Y.W., *et al.* (2019) Exosomes in Inflammation and Inflammatory Disease. *Proteomics*, **19**, e1800149. <https://doi.org/10.1002/pmic.201800149>
- [30] Gallego, J.J., Fiorillo, A., Casanova-Ferrer, F., Urios, A., Ballester, M., Durbán, L., *et al.* (2022) Plasma Extracellular Vesicles Play a Role in Immune System Modulation in Minimal Hepatic Encephalopathy. *International Journal of Molecular Sciences*, **23**, Article 12335. <https://doi.org/10.3390/ijms232012335>
- [31] Wang, J. and Liu, F. (2008) Microtubule-Associated Protein Tau in Development, Degeneration and Protection of Neurons. *Progress in Neurobiology*, **85**, 148-175. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2008.03.002>
- [32] Puravet, A., Oris, C., Pereira, B., Kahouadji, S., Dwamena, B.A., Sapin, V., *et al.* (2026) Can the Association of the Biomarkers GFAP and UCH-L1 Predict Intracranial Injury after Mild Traumatic Brain Injury in Adults? A Systematic Review and Meta-Analysis. *Annals of Emergency Medicine*, **87**, 167-180. <https://doi.org/10.1016/j.annemergmed.2025.03.018>
- [33] Cheng, Q., Liu, Y., Yang, Z., *et al.* (2025) Evaluation of Plasma Neurodegenerative Biomarkers for Diagnosing Minimal Hepatic Encephalopathy and Predicting Overt Hepatic Encephalopathy in Chinese Patients with Hepatic Cirrhosis. *Journal of Clinical and Translational Hepatology*, **13**, 35-46.