

神经元特异性烯醇化酶检测 在新生儿缺氧缺血性脑病中的应用价值

赵明¹, 惠玉芬², 李芳琴², 赵菊梅^{1*}

(1. 延安大学医学院; 2. 延安大学附属医院, 陕西 延安 716000)

摘要:目的 探讨神经元特异性烯醇化酶(NSE)检测在新生儿缺氧缺血性脑病(HIE)的临床应用价值。方法 采用罗氏 E601 电化学发光分析仪检测不同损伤程度 HIE 患儿(急性期与恢复期)与健康对照组新生儿 NSE 血清水平,并进行统计学分析。结果 病例组患者急性期血清 NSE 水平明显高于正常对照组($P < 0.01$),恢复期较急性期 NSE 值有所下降,但仍高于正常对照组($P < 0.05$),差异有统计学意义。结论 NSE 作为神经系统损伤程度的敏感特异性指标,具有价格低、无辐射、可重复等检测优点。有望成为 HIE 早期诊断及 HIE 预后评估的辅助指标。

关键词:新生儿缺氧缺血性脑病(HIE);神经元特异性烯醇化酶(NSE);电化学发光

中图分类号:R446 文献标识码:A 文章编号:1672-2639(2017)01-0017-03

Application value of neuron - specific enolase in hypoxic-ischemic encephalopathy

ZHAO Ming¹, HUI Yu-fen², LI Fang-qin², ZHAO Ju-mei^{1*}

(1. Medical College of Yan'an University; 2. Affiliated Hospital of Yan'an University, Yan'an 716000, China)

Abstract: Objective To investigate the clinical application of neuron - specific enolase (NSE) detection in neonatal hypoxic ischemic encephalopathy. **Methods** E601 serum levels of hypoxic - ischemic encephalopathy (HIE) in children with different damage levels were detected by Roche chemiluminescence analyzer (acute phase and recovery phase) and statistically analyzed with the NSE serum levels of the healthy controls. **Results** The level of serum NSE in patients with acute phase was significantly higher than that in control group ($P < 0.01$). The NSE value decreased during the recovery period compared with the acute stage, but still higher than the normal control group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion** As the sensitive specificity index of the degree of nervous system damage, NSE has the advantages of low price, no radiation and repeatable detection and so on. It is expected to be used as an assistant index for early diagnosis of HIE and prognosis of HIE.

Key words: Hypoxic - ischemic encephalopathy (HIE); Neuron - specific enolase (NSE); Electrochemiluminescence

新生儿缺氧缺血性脑病(hypoxic - ischemic encephalopathy, HIE)的发生主要与围产期窒息有关,是指各种围生期窒息引起的部分或完全缺氧、脑血流减少或暂停而导致胎儿或新生儿脑损伤^[1]。HIE不仅病情较重,病死率较高,常在婴儿早期出现肢体

异常征象,比如竖头困难、拇指内收、肢体过软、角弓反张等导致永久性神经功能障碍^[1-2]。而且它能导致永久性神经功能障碍。给个人、家庭、社会都造成了极大的损害。随着近几年医疗技术和重症监护技术的提高,高危新生儿的生存率越来越高,但是,绝

基金项目:延安大学研究生教育创新项目(YCX201637)

作者简介:赵明(1992—),女,陕西渭南人,延安大学医学院2015级临床检验诊断学硕士在读。

* 通讯作者:赵菊梅(1970—),女,陕西宜川人,药理学教授。研究方向:肿瘤生物治疗基础与临床。

大多数高危新生儿都会发生中枢系统的不可逆损伤从而导致脑病。脑病及其并发症的发生给个人、家庭、社会都造成了极大的损害。而早期诊断可以尽早发现 HIE 从而有效地避免或减少一些后遗症的发生,提高个人的生活质量。目前,对于新生儿缺氧缺血性脑病(HIE)只能借助 HIE 特有的临床表现和 CT、B 超、核磁共振等影像学辅助方法去分析与诊断,故有发现晚、价格贵、辐射大等弊端,本文研究了神经元特异性烯醇化酶(NSE)这种生物学指标对 HIE 在临床中的诊断与预后评估价值。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选择 2014 - 07 ~ 2014 - 12 陕西省延安市延安大学附属医院按照常规诊断方法已确诊为新生儿缺氧缺血性脑病(HIE)患儿 50 例,作为实验组。其中男性 28 例,女性 22 例。记录每个新生儿的姓名、性别、入院年龄、胎龄、出生体重。选择同期健康新生儿 30 例,作为对照组。其中男性 18 例,女性 12 例。记录每个新生儿的姓名、性别、入院年龄、胎龄。

1.2 仪器与试剂

罗氏 E601 电化学发光分析仪及罗氏公司配套试剂, M: 链霉亲和素包被的微粒(透明瓶盖), 1 瓶, 6.5 ml, 含防腐剂。R1: 生物素化的抗 NSE 单克隆抗体(灰盖), 1 瓶, 10 ml, 含防腐剂。R2: Ru (bpy) 32 + 标记的抗 NSE 单克隆抗体(黑盖), 1 瓶, 10 ml, 含防腐剂。

1.3 试验方法

实验组分别于急性期(出生 24 h 内), 恢复期(10 ~ 14 d)采集股静脉血; 对照组于检查一切正常后采集股静脉血, 分离出血清, 采用电化学发光法测定 NSE 值。应用 Calset 定标液定标, 用 Elecsys NSE 质控品确定范围并予以校正。按照仪器操作说明进行操作, 检查试剂与消耗品是否充足。将冷藏试剂预温到 20 度后放置于仪器的试剂盘上, 避免产生泡沫。

1.4 统计学分析

用 SPSS19.0 统计软件包进行分析, 所有数据进行正态性及方差齐性检验, χ^2 检验判定病例组与对照组测定值是否存在性别差异; 两独立样本资料的 t 检验判断病例组与对照组的其他临床资料(年龄、胎龄、体重)差异性; 病例组急性期、恢复期与正常组用 ANOVA 检验, ANOVA 分析后用 Student - Newman - keuls 法进行组间比较。检验水准 $\alpha = 0.05$ 。

2 结果

2.1 HIE 组与正常组的临床资料比较

病例组与对照组在性别构成比之间的差异无统计学意义($\chi^2 = 1.92, P = 0.153$)。病例组与对照组研究对象的其他临床资料(胎龄、入院年龄、出生体重比较)差异无统计学意义。见表 1。

表 1 病例组与对照组临床资料比较结果($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	入院年龄(h)	胎龄(w)	出生体重(kg)
HIE 组	50	36.62 ± 31.29	36.42 ± 2.47	3.22 ± 0.53
正常组	30	30.42 ± 24.94	37.00 ± 2.46	3.31 ± 0.63
t		0.301	-1.02	-0.69
P		0.601	0.305	0.503

2.2 HIE 组急性期与恢复期同正常组的血清 NSE 比较

血清 NSE 活性比较见表 2, 经方差齐性检验, $P = 0.101$, 认为具有方差齐性; 急性期、恢复期及对照组间的统计分析采用完全随机设计的单因素方差分析 $F = 398.21, P = 0.000$, 三组间差异具有统计学意义, 可以认为三组间总体均数不全相等。采用 S - N - K 对三组样本均数进行两两比较, 可知, HIE 组急性期血清 NSE 活性明显高于 HIE 组恢复期与正常组(P 均 < 0.01), 恢复期 NSE 活性高于正常组($P = 0.03$), 可知, HIE 急性期与恢复期、急性期与正常组、恢复期与正常组两两比较差异均有统计学意义。

表 2 病例组与对照组 NSE 测定值(ng/ml)比较($\bar{x} \pm s$)

组别	病例数	NSE 测定值
HIE 组急性期	50	108.21 ± 35.23
HIE 组恢复期	50	40.32 ± 10.29
对照组	30	25.61 ± 6.84

3 讨论

HIE 是新生儿的常见病和多发病, 治疗不及时或效果不理想, 可造成一定的神经系统后遗症, 导致多种多样的的功能障碍^[3], 尤其可造成永久性神经功能障碍, 如智力低下、癫痫以及脑瘫。给个人、家庭、社会都造成了极大的损害。目前 HIE 最主要的辅助检查是脑影像学检查, B 超虽然具有无创、廉价、可在床边操作和进行动态随访等优点但对矢状旁区损伤不敏感; CT 虽然有助于了解颅内出血的范围和类型, 但不能床边检查, 且有放射线损伤; 磁共

振成像既无放射损伤,又对于矢状旁区的损伤极其敏感,但价格太高。这些检查方式存在发现晚、高辐射、患者难配合、费用大等弊端,对于费用昂贵这点,持续检测势必会增加患者的负担,因此,我们需要找到一种生物学指标,可以快速、方便、准确的诊断出HIE。近年来,评估脑损伤程度和预后以监测血清神经元或者胶质细胞特异性蛋白如神经特异性烯醇化酶(NSE)、S100蛋白及神经胶质纤维酸性蛋白(GFAP)为热点。其中NSE具有可溶性和稳定性,目前认为其比较可靠,且广泛用于临床。^[4-6]。

烯醇化酶由 $\alpha\beta\gamma$ 三个亚单位组成,有五种同工酶,分别是 $\alpha\alpha$ 、 $\beta\beta$ 、 $\gamma\gamma$ 、 $\alpha\beta$ 、 $\alpha\gamma$ 。 α 亚单位可出现在哺乳动物的多种类型组织中,而 β 亚单位主要存在于心肌和横纹肌组织中。二聚体烯醇化酶 $\alpha\gamma$ 和 $\gamma\gamma$ 成为NSE或 γ -烯醇化酶,主要存在于神经组织、神经内分泌细胞和这些组织来源的肿瘤组织中^[7]。烯醇化酶是糖酵解过程中所涉及的一种酶^[8],当发生HIE时,神经元发生坏死,神经髓鞘发生崩解,此时细胞膜的完整性就会受到破坏,导致神经细胞的崩解,进而破坏血脑屏障,NSE则进入血液和脑脊液中,因其具有可溶性和稳定性,故,较容易被检测到^[7]。据统计,我国新生儿HIE发生率约为活产儿的3%~6%其中15%~20%在新生儿期死亡,存活者中20%~30%可能遗留不同程度的神经系统后遗症,因此,在中国人口基数非常大的情况下每年有很多新生儿在以后可能成为残疾儿童和(或)低智儿童,如果能对HIE进行早期诊断、干预、治疗,则可以大大减少HIE并发症所带来的影响。从本文可以看出,新生儿缺血缺氧性脑病中NSE的测定值与正常新生儿比较,其值有明显的升高,且在恢复期时有明显的下降,并在HIE未康复时NSE值比正常组NSE值高。有研究表明新生儿窒息的患儿血清中NSE的浓度与窒息的严重程度呈正相关,血清NSE升高的程度与病情的危重程度呈正相关,NSE是一个比较敏感的反应脑损伤的量化指标^[9-11]。

综上所述,NSE对HIE有重要的临床诊断意义

与预后评估价值,是一个准确、敏感的生物学指标,因为它有方便、敏感、价格低廉等优点,可以建议临床对新生儿做以普查,这样会大大减低HIE的漏诊率,从而减少残疾和智障儿童的数量,大大提高患者的生活质量。

参考文献:

- [1] Gieron - Korthals M, Colón J. Hypoxic - ischemic encephalopathy in infants; new challenges [J]. *Fetal Pediatr Pathol*, 2005, 24(2): 105 - 120.
- [2] Prins ML. Cerebral metabolic adaptation and ketone metabolism after brain injury [J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2008, 28(1): 1 - 16.
- [3] Fu J, Xue X, Chen L, et al. Studies on the value of diffusion weighted M R imaging in the early prediction of periventricular leukomalacia [J]. *J Neuroimaging*, 2009, 19(1): 13 - 18.
- [4] 李汝广. NSE、S100在新生儿脑损伤中的联合应用 [J]. *中国医药指南*, 2014, 12(11): 33 - 34.
- [5] 江永承, 谭尚华. NSE、S100在新生儿脑损伤中的联合应用 [J]. *中外医疗*, 2014, (5): 28 - 29.
- [6] Pei XM, Gao R, Zhang GY, et al. Effects of erythropoietin on serum NSE and S - 100B levels in neonates with hypoxic - ischemic encephalopathy [J]. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*. 2014, 16(7): 705 - 708.
- [7] 黄会芝, 温小红. 血液中NSE水平的检测在新生儿脑损伤中的应用 [J]. *中国优生与遗传杂志*, 2011, 19(9): 3 - 4.
- [8] Haque A, Ray SK, Cox A, et al. Neuron specific enolase: a promising therapeutic target in acute spinal cord injury [J]. *Metab Brain Dis*, 2016, 31(3): 487 - 495.
- [9] Celtik C, Acunas B, Oner N, et al. Neuron - specific enolase as a marker of the severity and outcome of hypoxic ischemic encephalopathy [J]. *Brain Dev*. 2004, 26(6): 398 - 402.
- [10] 余放青, 余伟蔚. 新生儿窒息后血清多项生化指标及神经元特异性烯醇化酶的变化 [J]. *齐齐哈尔医学院学报*, 2006, 27(5): 520 - 521.
- [11] Lv H, Wang Q, Wu S, et al. Neonatal hypoxic ischemic encephalopathy - related biomarkers in serum and cerebrospinal fluid [J]. *Clinica Chimica Acta*, 2015, 450: 282 - 297.

[收稿日期 2016 - 07 - 12; 责任编辑 赵菊梅]