

• 临床检验研究论著 •

血清 NSE、LDH 和 CRP 动态检测在新生儿缺氧缺血性脑病中的临床意义

董 莉, 冯新平, 莎仁娜, 王悦喜[△]

(内蒙古医科大学附属医院检验科, 内蒙古呼和浩特 010059)

摘要: 目的 探讨神经元特异性烯醇化酶(NSE)、乳酸脱氢酶(LDH)和 C 反应蛋白(CRP)动态检测在新生儿缺氧缺血性脑病(HIE)中的临床意义。方法 检测 68 例缺氧缺血性脑病新生儿(HIE 组)出生第 3 天、第 7 天和第 10 天血清中 NSE(电化学法)、LDH(酶法)和 CRP(免疫比浊法)的含量变化。另选 35 例健康足月新生儿作为对照。结果 HIE 组出生 3 天血清 NSE、LDH 的水平分别为 $(36.5 \pm 6.81)\text{ng/L}$ 、 $(481.27 \pm 23.00)\text{U/L}$, 明显高于对照组的 $(9.61 \pm 2.42)\text{ng/L}$ 、 $(98.33 \pm 18.69)\text{U/L}$, 差异有统计学意义($P < 0.01$), 第 7 天时有所下降, 与对照组比较差异有统计学意义($P < 0.05$); CRP 含量在第 7 天明显高于对照组($P < 0.01$), 第 10 天明显下降, 与对照组比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论 HIE 患儿生后脑损伤越重, 血 NSE、LDH 水平越高, 而且随病情恢复进行性降低, CRP 应答迟发, 联合检测对早期准确了解脑损伤有重要意义。

关键词: 磷酸丙酮酸水合酶; L-乳酸脱氢酶; C 反应蛋白; 脑缺血; 缺氧, 脑; 婴儿, 新生, 疾病

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2013.04.008

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2013)04-0402-02

Clinical significance of dynamic detection of NSE, LDH and CRP in neonates with hypoxic ischemic encephalopathy

Dong Li, Feng Xiping, Sa Renna, Wang Yuexi[△]

(Clinical Laboratory, Inner Mongolia Medical School Affiliated Hospital, Huhhot, Neimenggu 010059, China)

Abstract: Objective To investigate clinical significance of dynamic detection for neurons specific enolase enzymes (NSE), lactate dehydrogenase (LDH) and C-reactive protein (CRP) in neonates with hypoxic ischemic encephalopathy (HIE). **Methods** 68 cases of neonates with HIE were detected for NSE, LDH and CRP on the third, seventh and tenth day after born. 35 healthy full-term newborns were enrolled as controls. **Results** The serum NSE and LDH levels in HIE groups on the third day after born ($36.5 \pm 6.81\text{ ng/L}$ and $481.27 \pm 23.00\text{ U/L}$) were obviously higher than those in control group ($9.61 \pm 2.42\text{ ng/L}$ and $98.33 \pm 18.69\text{ U/L}$, $P < 0.01$). There were significant declines on the seventh day, but also higher than control group ($P < 0.05$). CRP level on the seventh day was obviously higher than that in control group ($26.8 \pm 7.2\text{ mg/L}$, $P < 0.01$). There was obvious decrease on the tenth day, and with no statistical difference with control group ($P > 0.05$). **Conclusion** Blood level of NSE and LDH might increase with the increasing of the severity of brain injury in neonates with HIE, and could decrease with the recovery of disease. Combined detection of NSE, LDH and CRP could be important for evaluating the severity of brain injury.

Key words: phosphopyruvate hydratase; L-lactate dehydrogenase; C-reactive protein; brain ischemia; hypoxia, brain; infant, newborn, diseases

新生儿缺氧缺血性脑病(hypoxic ischemic encephalopathy, HIE)是新生儿窒息后产生的严重并发症, 病情重, 病死率高。根据有关资料统计, 新生儿窒息发生率在中国为 4.7%~8.9%, 窒息并发 HIE 占新生儿死亡原因的 33.5%^[1], 是围生期死亡和致残的主要原因之一, 也是围生生殖医学主要研究课题。研究表明, 相当一部分缺血的脑组织并不立即形成坏死^[2]。因此早期诊断、早期采取干预措施, 可防止神经细胞能量代谢障碍继续加重^[3], 对恢复灌注、保护神经组织免于坏死和降低儿童致残率有着重要意义。为此, 笔者就 HIE 患儿血清中神经元特异性烯醇化酶(neuron specific enolase, NSE)、C 反应蛋白(C reactive protein, CRP)及乳酸脱氢酶(lactic dehydrogenase, LDH)进行联合检测, 并进行了动态分析, 探讨它们在 HIE 患儿发病中的变化及其与病情的相关性, 以为临床工作提供理论依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 HIE 组: 选至 2011 年 3 月至 2012 年 4 月本

院新生儿病房住院的确诊患儿 68 例(男 32 例, 女 36 例), 平均年龄 42.3 h, 平均体质量 $(3015.0 \pm 502.6)\text{g}$, HIE 的诊断标准参见文献[4]。

对照组: 健康新生儿 35 例(男 22 例, 女 13 例), 均为同期在本院产科分娩足月的健康新生儿, 出生年龄 39.5 h, 平均体质量 $(3122.6 \pm 602.5)\text{g}$ 。

1.2 仪器与试剂 NSE 测定使用罗氏 E601 电化学发光仪及配套试剂, CRP 采用免疫比浊法在日本产 Olympus AU2700 全自动生化分析仪上检测, 试剂盒由北京九强生物技术有限公司提供, 正常参考值为 $0 \sim 8\text{ mg/L}$; LDH 测定采用酶法在 Olympus AU600 全自动生化分析仪上检测, 采用仪器配套试剂、质控品、校准品。所有实验均在质控在控下进行。

1.3 方法

1.3.1 标本采集 HIE 组于出生后 3、7、10 d 严格无菌操作下抽取股静脉血 2 mL 置带促凝胶的无菌管, 对照组于出生后 3 d 抽取股静脉血, 所有标本待血液凝固后(尽快离心以避免

红细胞、血小板代谢引起的误差)以 3 000 r/min 离心 5 min, 分离血清, 分别测定 NSE、CRP、LDH。

1.3.2 统计学处理 所测数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采用 SPSS 13.0 统计学软件, 计量资料采用独立样本 *t* 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 HIE 组与对照组在出生后第 3 天 CRP 水平差异无统计学意义 ($P > 0.05$), HIE 组 NSE、LDH 明显高于对照组, 见表 1。

表 1 HIE 组与对照组 CRP、NSE、LDH 结果比较

组别	<i>n</i>	CRP(mg/L)	NSE(ng/L)	LDH(U/L)
HIE 组	68	3.57 ± 2.04	36.5 ± 6.81 *	481.27 ± 23.00 *
对照组	35	3.65 ± 1.9	9.61 ± 2.42	98.33 ± 18.69

*: $P < 0.01$, 与对照组比较。

2.2 HIE 组 NSE、LDH 于出生后第 3 天达到最高, 与对照组比较差异有统计学意义 ($P < 0.01$); 第 7 天时下降, 但仍高于对照组 ($P < 0.05$), 第 10 天时继续下降, NSE 水平接近对照组 ($P > 0.05$), LDH 水平与对照组比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$); CRP 水平第 7 天时最高, 高于对照组 ($P < 0.01$), 第 10 天时与对照组差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 2。

表 2 患儿组血液中 3 种生化标志物的动态变化 ($\bar{x} \pm s$)

组别	CRP(mg/L)	NSE(ng/L)	LDH(U/L)
对照组	3.65 ± 1.9	9.61 ± 2.42	98.33 ± 18.69
HIE 组			
第 3 d	3.57 ± 2.04	36.5 ± 6.81 *	481.27 ± 23.8 *
第 7 d	26.8 ± 7.2 *	22.3 ± 4.1 *	168.3 ± 18.6 *
第 10 d	6.2 ± 2.3	18.3 ± 3.8	97.65 ± 19.1

*: $P < 0.01$, 与对照组比较。

2.3 NSE 与 LDH 与患儿病情严重程度呈正相关, 临床病情越重, 血清 NSE、LDH 水平越高, 持续时间愈长, 而与 CRP 无相关性。

3 讨 论

NSE 存在于神经细胞和神经内分泌细胞, 并参与糖酵解。当神经元损伤或坏死后, NSE 从细胞内溢入脑脊液和血液中, 脑胶质细胞和其他脑神经组织不含 NSE, 故 NSE 是检测脑神经元坏死的客观指标^[3]。现已发现多数有神经元损伤或坏死的疾病如脑外伤、脑出血、脑梗死、昏迷等均可出现血清 NSE 升高^[4], 当缺血、缺氧、中毒或损伤时血液中的 NSE 明显升高, 是神经元损害的灵敏标记物。因灰质中富含神经元, 故 NSE 主要反映灰质的变化, 正常脑脊液中含量甚微, 当癫痫发作、缺氧窒息等机体缺血缺氧引起神经组织损伤时, 神经元细胞发生变性坏死及神经髓鞘的崩解, 血脑屏障破坏及通透性增加, 而 NSE 又不与细胞内肌动蛋白结合, 因此容易释放到细胞外和组织间隙中^[5]。细胞质中的 NSE 从缺血坏死细胞迅速释放入脑脊液中, 脑脊液中的 NSE 释放入血。血清 NSE 与脑损伤范围或疾病严重程度密切相关^[6]。NSE 含量升高可间接判断神经元损伤的程度^[7], 对早期准确了解脑损伤有重要意义^[8]。

本研究表明新生儿 HIE 后 NSE 显著增高, 同时, 本实验

对不同发病阶段 HIE 患儿血清中 NSE 水平进行了检测, 并与对照组进行对比研究, 结果显示: 临床病情越重, 其血清 NSE 水平越高, 持续时间愈长, 说明血清中 NSE 水平不仅可反映脑损害的程度, 同时也可作为脑组织损害的标志物, 具有敏感性和特异性^[9], 可作为观察新生儿窒息后脑损伤程度的早期监测指标之一。

正常情况下, LDH 主要存在于心、肺、肾、肝及脑等组织中, 但在脑组织受到损伤后常升高^[10], 有研究认为 LDH 大量存在于神经元的细胞质和线粒体中, 当脑组织损伤和脑细胞缺血缺氧时, LDH 释放到细胞间隙, 然后再扩散入脑脊液, 通过受损的血-脑脊液屏障进入血液^[11]。脑损伤后, 损伤或变性的神经元中大量 LDH 释放到细胞外, 引起血清中含量增加, 而且损伤程度越重, 神经元变性坏死越多, 血清中含量越高。本实验结果证实了这一点, HIE 组患儿出生后第 3 天 LDH 最高, 第 7 天下降, 第 10 天降至正常, 较 NSE 早先恢复正常。

CRP 是一种能与肺炎链球菌 C 多糖体反应的急性期蛋白, 由相对分子质量为 23 017 的 5 个亚单位组成, 每个亚单位有 206 个氨基酸残基。完整的 CRP 是一种环形结构的五聚体, 这种特征性的结构使其归类于五聚素(pentraxins, 一组具有免疫防御特征的钙结合蛋白)家族。在急性期反应时, 肝细胞在白细胞介素等细胞因子诱导下大量合成 CRP, CRP 在炎症反应或组织损伤发生后 6~8 h 开始升高, 24~48 h 达到峰值。CRP 的主要生物学功能是通过与配体(凋亡与坏死的细胞, 或入侵的细菌、真菌、寄生虫等的磷酰胆碱)结合, 激活补体和单核吞噬细胞系统, 将载有配体的病理物质或病原体清除^[12]。减少健康组织受损。因此, CRP 浓度变化在一定程度上可反映机体对损伤刺激的应答^[13]。因为应激反应致肾上腺皮质激素分泌增加, 促进胰岛素分泌 IL-6, 大量的 IL-6 则可促进 B 淋巴细胞分化, 同时可作用于肝脏, 使 CRP 生成增加^[14]。但本研究结果是第 3 天时 CRP 正常, 第 7 天时高于正常, 反映患儿机体对损伤刺激的应答迟发。究其原因是与新生儿免疫系统未健全有关, 还是由于脑缺氧、缺血, 使血液中细胞因子的平衡遭到破坏, 引起机体免疫调节功能紊乱还有待于进一步研究。

本实验结果显示在 HIE 患儿血清中 NSE、LDH 和 CRP 水平明显高于对照组, 提示 CRP、NSE 及 LDH 在脑缺氧、缺血中起重要作用。本实验并未观察到 NSE、LDH 与 CRP 具有相关性, 因此认为 NSE、LDH 在脑损伤中与 CRP 可能不具有协同作用。

笔者把三者一起对脑部缺血缺氧损伤进行动态研究, 通过对脑部缺血缺氧损伤血液中 3 项指标水平变化的动态观察, 以期能比较早而全面地反映神经元、神经细胞和神经内分泌细胞、中枢神经髓鞘膜结构状况和机体对损伤刺激的应答。

总之, 脑损伤时血清中 CRP、NSE 及 LDH 异常表达, 在疾病发生发展中具有重要作用, 联合检测 CRP、NSE 及 LDH, 对判断 HIE 患儿发病中及与患者病情的严重程度具有重要意义。

参考文献

- [1] 陈自励. 新生儿窒息的现代概念和诊断治疗进展[J]. 中国实用儿科杂志, 2000, 15(5): 307. (下转第 406 页)

谓因地制宜。最佳方案是做TCT和HPV检查。欧洲(德、英、法)的一项23 890例筛查数据显示,行HPV检测能明显地提高筛查效果^[11]。由于育龄妇女特别是年轻妇女是HPV感染的最脆弱的群体,因此对年轻妇女及育龄妇女开展TCT和HPV的双检,这有利于最大限度地把女性宫颈癌阻止在癌前病变阶段。建议有条件的医院应尽快开展女性宫颈TCT和HPV的双检。(7)宫颈癌筛查显然不只是医生的行为,更是政府的行为,它是一个系统工程,应根据情况尽可能进行至少是区域性的筛查。宫颈癌发病关键在于HPV感染这一基本因素,以及HPV能否被消除,是否会促成宫颈癌。这取决于HPV的型别——高危型、HPV DNA含量和首感时间;每个女性个体对HPV感染的易感性;宿主的免疫功能,包括产次、激素、营养的影响;其他因素,如性行为、STD及重复HPV感染等^[11]。

总之,由于HPV可在两性之间互相传播,所以,有研究者强调应该给男孩接种宫颈癌疫苗,并认为如果给男孩接种宫颈癌疫苗预防的效果可能比只给女孩接种还要好。宫颈癌属于性传播性疾病,男人在HPV传播上起到非常重要的作用。因此,给男孩接种宫颈癌疫苗不仅可以防止他们今后将病毒传染给性伴侣,同时还可帮助他们预防生殖器官和肛门部位发生的癌变。如能打断男性HPV的传播链,就可降低两性的HPV感染率,宫颈癌及其他癌的发病率也会随之下降。同时也要加强女性宫颈癌的筛查。如果政府将这些措施都能够落实到位,宫颈癌将会成为人类第一个可进行有效预防的恶性肿瘤,这将造福于广大的女性^[1,12-15]。

参考文献

- [1] 耿建祥,王旭波.人乳头瘤病毒检测及其临床应用[M].北京:人民卫生出版社,2009:381-427.
- [2] 兰建云,邵伟伟,袁苏娟,等.外耳道乳头状瘤中的人乳头瘤病毒检测及其临床意义[J].医学研究生学报,2010,23(4):391-393.
- [3] 张金浩,耿建祥,吴崑岚,等.结直肠肿瘤中HPV感染的基因分析[J].医学研究生学报,2011,24(2):154-157.
- [4] 李海,邓志勇,张阳,等.人乳头瘤病毒在阴茎鳞癌组织中的表达及意义[J].现代实用医学,2010,22(9):1037-1038.
- [5] 唐永发,耿建祥,张金浩,等.196例肛门及肛管尖锐湿疣病变中HPV感染的研究[J].国际检验医学杂志,2012,33(11):1303-1304,1307.
- [6] 范生文,李亚里,杨怡卓,等.基因芯片技术检测宫颈病变中HPV感染的临床研究[J].中华医院感染学杂志,2009,19(7):745-747.
- [7] 董云灿,耿建祥,张劲松,等.1 722例已婚女性宫颈细胞中人乳头状瘤病毒基因的分型[J].国际检验医学杂志,2012,33(7):817-820.
- [8] 任晓惠,耿建祥,李海,等.某市2 109例女性宫颈细胞中HPV基因型别的研究[J].国际检验医学杂志,2012,33(13):1424-1426.
- [9] 李海,耿建祥,张劲松,等.宫颈HPV感染基因型分布的比较研究[J].国际检验医学杂志,2012,33(19):2319-2320.
- [10] Giuliano AR, Tortolero-Luna G, Ferrer E, et al. Epidemiology of human papillomavirus infection in men, cancers other than cervical and benign conditionns[J]. Vaccine, 2008, 26(1):17-28.
- [11] 郎景和.子宫颈病变防治的几个问题[J].世界医学杂志,2004,8(11):1-3.
- [12] Zhao R, Zhang WY, Wu MH, et al. Human Papillomavirus infection in Beijing, People's Republic of China: a population-based study[J]. Br J Cancer, 2009, 101(9):1635-1640.
- [13] Jiang P, Liu J, Zeng X, et al. Association of TP53 codon 72 polymorphism with cervical cancer risk in Chinese women[J]. Cancer Genet Cytogenet, 2010, 197(2):174-178.
- [14] 郎景和.妇科肿瘤临床诊治的挑战与对策[J].中国癌症防治杂志,2012,4(1):1-4.
- [15] McLaughlin-Drubin ME, Munger K. Oncogenic activities of human papillomaviruses[J]. Virus Res, 2009, 143(2):195-208.

(收稿日期:2012-10-03)

(上接第403页)

- [2] 谭延国.反映脑损伤的特异性生物化学指标对缺血性脑卒中发生的评估价值[J].中国临床康复,2005,9(37):107-110.
- [3] 颜鹏飞.新生儿缺氧缺血性脑病48例临床分析[J].中华全科医学,2008,6(9):945-946.
- [4] 中华医学会儿科学会儿科学组.新生儿缺氧缺血性脑病临床诊断依据和分度[J].中华儿科杂志,1997,35(2):99-100.
- [5] Tekgul H, Yalaz M, Kutukculer N, et al. Value of biochemical markers for outcome in term infants with asphyxia[J]. Obstet Gynecol Surv, 2005, 60(5):293-295.
- [6] Reisinger J, Hollinger K, Lang W, et al. Prediction of neurological outcome after cardiopulmonary resuscitation by serial determination of serum neuron-specific enolase[J]. Eur Heart J, 2007, 28(1):52-58.
- [7] 王家蓉,徐天鹤,余加林,等.32例新生儿缺氧缺血性脑病患儿血中NSE的变化及其临床意义[J].重庆医学,2005,35(21):1937-1938.
- [8] Berger R P, Dulani T, Adelson PD, et al. Identification of inflic-ted

- traumatic brain injury in well-appearing infants using serum and cerebrospinal markers: a possible screening tool[J]. Pediatrics, 2006, 117(2):325-332.
- [9] Beems T, Simons K S, van Geel W J A, et al. Serum and CSF concentrations of brain specific proteins in hydrocephalus[J]. Acta Neurochirurgica, 2003, 145(1):37-43.
- [10] 赵惠宁.脑出血患者急性期空腹血糖、乳酸脱氢酶及CRP表达的临床研究[J].中国现代医生,2010,48(5):60-71.
- [11] 田建春.急性颅脑损伤患者血清中C反应蛋白及乳酸脱氢酶的表达及关系的研究[J].中国现代医生,2010,48(3):79-80.
- [12] 叶应妩,王毓三,申子瑜,等.全国临床检验操作规程[M].3版.南京:东南大学出版社,2006:590-591.
- [13] 尹晓华,陈亮,欧阳兆书.颅脑损伤后血清EGF和CRP的含量变化及临床意义[J].南华大学学报:医学版,2006,34(3):366-374.
- [14] 董星河,张鹏远,牛光明,等.糖尿病大鼠颅脑损伤早期CRP的动态变化及意义[J].中国实用神经疾病杂志,2007,10(9):22-24.

(收稿日期:2012-10-11)