

• 综 述 •

儿童神经元特异性烯醇化酶的临床意义研究进展*

葛丽丽, 李进香 综述, 杨俊梅 审校
(郑州市儿童医院检验科, 河南郑州 450053)

关键词: 儿童; 神经元特异性烯醇化酶; 临床应用

DOI: 10. 3969/j. issn. 1673-4130. 2016. 03. 033

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2016)03-0367-02

神经元特异性烯醇化酶(NSE)主要在中枢神经系统组织细胞中呈高表达,其次表达在外周神经和神经内分泌组织细胞内,在儿童神经系统疾病的临床诊断中,具有较高的应用价值。NSE 参与生物体内糖酵解的代谢过程,是糖代谢过程的特异性关键酶之一。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,其变化水平与脑损伤程度呈正相关^[1]。研究证实,NSE 蛋白水平在血清及脑脊液中的动态改变与神经系统疾病的严重程度、临床治疗及预后判断具有密切关系。本文就 NSE 的理化结构、功能特性,以及其在儿童神经系统相关疾病中的临床诊断及预后判断方面的价值综述如下。

1 NSE 概述

研究发现,烯醇化酶由三个独立的基因片段 α 、 β 、 γ 编码形成五种同工酶,分别为 $\alpha\alpha$ 、 $\beta\beta$ 、 $\gamma\gamma$ 、 $\alpha\gamma$ 、 $\alpha\beta$,其中, $\gamma\gamma$ 型和 $\alpha\gamma$ 型主要表达于中枢神经系统和内分泌组织细胞胞浆内,被称为 NSE。NSE 相对分子质量为 78×10^3 ,在脑中的水平最高,而在周围神经系统中,NSE 的蛋白水平明显低于中枢神经系统组织细胞中 NSE 水平,是脑内神经元 NSE 水平的 $1/10 \sim 1/100$ 。在其他神经内分泌组织细胞中也有一定数量的烯醇化酶 γ 亚基表达,但其水平远远低于脑内神经元 NSE 水平。此外,NSE 还与神经元的分化、成熟有关,并保护神经元免受缺血、缺氧损伤,可保护和维持众多神经系统组织细胞存活、生长,并在低氧或缺氧条件下,抵御细胞因缺血、缺氧导致的损伤,对神经细胞有一定程度的保护作用^[2-3]。因此,有学者推测 NSE 对于神经系统组织细胞起着极其重要的营养作用,机体因各种原因导致缺血、缺氧、中毒或损伤时,神经系统细胞膜的完整性就会被破坏,NSE 便从缺氧、缺血、坏死的细胞中释放出来,从而进入脑脊液中,然后通过血脑屏障进入外周血液循环,此时,检测外周血和脑脊液中的 NSE 浓度,则明显升高,并在 1 d 内升至最高。与常规神经系统检查相比,外周血 NSE 浓度检测速度快,结果稳定,且其检测结果也不易受神经系统损伤以外因素的影响。这表明,血清或脑脊液中 NSE 的动态变化反映了神经系统损伤的发生及其损伤程度,并为患者的预后判断提供了临床依据^[4-5]。

2 NSE 检测在儿童临床疾病中的应用

2.1 NSE 与新生儿缺氧缺血性脑病 朱秀丽等^[6]将 50 例缺氧缺血性脑病足月新生儿分为轻、中、重度 3 个病例组,并以正

常足月新生儿作为对照组,检测并分析他们的 NSE 后发现,重度组患儿 NSE 水平最高,轻度患儿与对照组相比,NSE 水平略高;中度患儿 NSE 水平升高比轻度患儿更明显。结果表明,NSE 水平随着患儿缺血、缺氧严重程度而升高,两者具有高度相关性,可作为新生儿缺氧缺血性脑病的早期诊断指标。也有研究证实,机体缺血、缺氧所导致的神经组织细胞损伤在 12~24 h 内是损伤窗口期,此时,患儿中枢神经系统组织细胞内能量突然大幅减少,导致神经元细胞的损伤和死亡,从而释放出大量 NSE。因此,及时检测患儿血清和脑脊液 NSE 水平,可初步判断和评估患儿的缺血、缺氧程度,采取积极的救治措施,对新生儿缺氧缺血性脑病患儿进行早期救治^[7-8]。

2.2 NSE 与神经母细胞瘤(NB) NB 是一种内分泌肿瘤,起源于肾上腺,发病率位居儿童常见肿瘤的第 3 位,仅次于白血病和中枢神经系统肿瘤。其病死率占儿童肿瘤导致死亡的 15%^[9]。据文献报道,血清 NSE 浓度可作为诊断 NB 的首选肿瘤分子标志物,并且在 NB 的临床分期和评价治疗方面能够提供重要的参考价值^[10-12]。有研究显示,血清 NSE 水平是诊断 NB 的特异性肿瘤标志物。同时,NSE 水平变化趋势与 NB 的病程变化、临床分期、治疗效果保持高度一致,可协助 NB 的早期临床诊断,配合临床综合治疗,并在改善预后、提高生存率方面有重要意义^[13-15]。

2.3 NSE 与癫痫 癫痫是儿童最常见的神经系统疾病之一。长期反复的癫痫发作可导致智力减退、精神障碍等并发症,并可致神经组织损伤,是目前研究的热点领域。许多动物实验和临床观察已经证实,不同类型的癫痫发作最终可引起缺血缺氧性脑神经损伤^[16-17]。高艳波等^[18]对痫性发作后 3 d 内血清 NSE 浓度进行了比较分析,结果发现,在相同年龄和性别情况下,癫痫组 NSE 水平高于对照组,并且癫痫组的两种发作类型患儿 NSE 水平均明显高于对照组。癫痫全面性发作组与部分发作组相比,两者 NSE 水平差异无统计学意义($P > 0.05$)。因此,可认为癫痫发作后,可引起血清 NSE 水平升高,并可作为癫痫发作后脑损伤的早期指标。王春等^[19]通过检测不同发作类型癫痫患儿血清 NSE 水平并结合长程视频脑电图发现,肌阵挛发作和强直-阵挛发作患儿血清 NSE 水平明显升高,说明,NSE 可反映脑损伤的程度,对指导药物治疗也有一定的临床价值。

2.4 NSE 与手足口病 有研究者对 793 例手足口病患儿进行血清 NSE 和脑脊液检测后分析发现,当 NSE 浓度为 $16.3 \sim$

* 基金项目:郑州市科技攻关项目(20140513)。 作者简介:葛丽丽,女,检验师,主要从事免疫学临床检验研究。 △ 通讯作者,E-mail: yangjunmei7683@163.com。

32.6 ng/mL 时,239 例手足口病患儿中有 91 例出现脑膜刺激征,同时出现脑实质损伤症状,如意识障碍、抽搐等,并随着血清 NSE 水平的升高,手足口病患儿出现中枢神经系统损伤的症状也明显增加。表明血清 NSE 可作为手足口病病情严重程度的有效指标,对手足口病患儿中枢神经系统损伤及病情的评估具有一定的临床意义^[20]。此外,NSE 水平还与发热惊厥、病毒性脑炎、新生儿高胆红素血症、脓毒血症、复苏后神经损伤、小细胞性肺癌等密切相关^[21-27]。

3 小 结

目前,临床上 NSE 的参考值来自于健康成人,随着 NSE 在儿童神经系统疾病中的应用越来越广泛,尚未实现统一的儿童 NSE 正常参考值,为临床应用带来许多不便。另外,有研究表明儿童血清 NSE 正常参考值高于成人,而直接将成人的参考值应用于儿童,会造成假阳性的结果^[22]。因此,探索儿童血清 NSE 的正常参考范围,为小儿神经系统损伤的诊断提供更精确的参考指标具有极其重要的临床意义,有待进一步深入探索。

参考文献

[1] Moore BW, McGregor D. Chromatographic and electrophoretic fractionation of soluble proteins of brain and liver [J]. J Biol Chem, 1965, 240(13):1647-1653.

[2] Berger RP, Dulani T, Adelson PD, et al. Identification of inflicted traumatic brain injury in well appearing infants using serum and cerebrospinal makers; a possible screening tool for inflicted traumatic brain injury[J]. Pediatrics, 2006, 117(2):325.

[3] Cheng F, Yuan Q, Yang J. The Prognostic Value of Serum Neuron-Specific Enolase in Traumatic Brain Injury: Systematic Review and Meta-Analysis [J]. PLoS One, 2014, 9(9):1-15.

[4] Woertgen C, Rother L KB, Brawanski A. Neuron-specific enolase serum levels after critical impact injury in the rat[J]. J Neurotrauma, 2001, 18(5):569.

[5] Vos PE, Lamers KJ, Hendriks JC, et al. Glial and neuronal proteins in serum predict outcome after severe traumatic brain injury [J]. Neurology, 2004, 62(8):1303.

[6] 朱秀丽, 张会芬, 李梅, 等. 血清神经元特异性烯醇化酶在新生儿缺氧缺血性脑病诊断中的临床意义[J]. 中国妇幼保健, 2014, 29(14):2166-2167.

[7] Royds JA, Timperly W, Taylor CB. The level of NSE in blood of newborns with hypoxic ischemic encephalopathy[J]. China Prac Med, 2009, 4(19):46-47.

[8] Berger RP. The use of serum biomarkers to predict outcome after traumatic brain injury in adults and children[J]. J Head Trauma Rehab, 2006, 21(21):315-333.

[9] Capasso M, Diskin SJ. Genetics and genomics of neuroblastoma [J]. Cancer Treat Res, 2010, 155(4):65-84.

[10] 刘卓, 李媛媛, 欧阳胜荣, 等. 神经元特异性烯醇化酶对儿童神经母细胞瘤诊治的临床价值[J]. 北京医学, 2011, 33(10):806-808.

[11] William W, Joanna W, Martin D, et al. The use of blood biomarkers to predict poor outcome after acute transient ischemic attack or ischemic stroke[J]. Stroke, 2012, 43(1):86-91.

[12] Berger RP, Hayes RL, Rudolph R, et al. Serum concentrations of

ubiquitin C-terminal hydrolase-L1 and α II-spectrin breakdown product 145 kDa correlate with outcome after pediatric TBI[J]. J Neurotrauma, 2012, 29(1):162-167.

[13] 李晓玲, 孙立荣. 血清神经元特异性烯醇化酶对神经母细胞瘤的诊治价值[J]. 临床儿科杂志, 2011, 29(5):435-437.

[14] Honda M. Serum glial fibrillary acidic protein is a highly specific biomarker for traumatic brain injury in humans compared with S-100B and neuron-specific enolase[J]. J Trauma, 2010, 69(1):104-109.

[15] Foerch C, Curdt I, Yan B, et al. Serum glial fibrillary acidic protein as a biomarker for intracerebral haemorrhage in patients with acute stroke[J]. J Neurol Neurosurg PS, 2006, 77(2):181-184.

[16] Min BK, Bystrytsky A, Jung KI, et al. Focused ultrasound mediated suppression of chemically-induced acute epileptic EEG activity [J]. BMC Neurosci, 2011, 12(4):2-3.

[17] Sadarangani M, Seaton C, Scott JA, et al. Incidence and outcome of convulsive status epilepticus in Kenyan children: a cohort study [J]. Lancet Neurol, 2008, 7(2):145-150.

[18] 高艳波, 张晖, 王宝军, 等. 癫痫患者神经元特异性烯醇化酶和胰岛素样生长因子 1 的变化及临床意义[J]. 国际神经病学神经外科学杂志, 2012, 39(3):224-228.

[19] 王春, 翟琼香, 汤志鸿, 等. 不同发作类型癫痫患者血清神经元特异性烯醇化酶水平研究[J]. 2012, 12(5):573-577.

[20] 岳玉林, 曾晓辰, 唐吟岫, 等. 793 例手足口病患儿血清神经元特异性烯醇化酶检测分析[J]. 检验医学, 2014, 29(3):293-294.

[21] Bandyopadhyay S, Hennes H, Gorelick MH, et al. Serum neuron specific enolase as a predictor of short-term outcome in specific enolase as a predictor of short-term outcome in children with closed traumatic brain injury [J]. Acad Emerg Med, 2005, 12(8):732-738.

[22] Deltour L, Barathon M, Quaglini V, et al. Children with benign epilepsy with centrottemporal spikes (BECTS) show impaired attention control: evidence from an attentional capture paradigm [J]. Epileptic Disord, 2007, 9(1):32-38.

[23] Berger RP, Adelson PD, Richich R, et al. Serum biomarkers after traumatic and hypoxemic brain injuries: insight into the biochemical response of the pediatric brain to inflicted brain injury [J]. Dev Neurosci, 2006, 28(4/5):327-335.

[24] 林孝银, 郑思光, 卢敏, 等. 血清神经元特异性烯醇化酶与脓毒症患者预后相关性研究[J]. 中国药物与临床, 2013, 13(10):1324-1325.

[25] Floerchinger B, Philipp A, Foltan M, et al. Neuron-specific enolase serum levels predict severe neuronal injury after extracorporeal life support in resuscitation[J]. Eur J Cardio Thorac, 2014, 45(3):496-501.

[26] 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[J]. Auti Cancer Res, 2002, 22(28):1083.

[27] 丁志勇, 谢奇朋, 陈翔, 等. 儿童和成人血清神经元特异性烯醇化酶正常值的比较研究[J]. 实用医学杂志, 2010, 26(24):4518-4519.