

·临床研究报道·

# 新生儿缺氧缺血性脑病血清神经元特异性烯醇酶和肿瘤坏死因子水平的变化

杨静丽<sup>1</sup>, 张国珍<sup>1</sup>, 程秀永<sup>1</sup>, 栾斌<sup>1</sup>, 贾莉婷<sup>2</sup>

(1. 河南医科大学三附院儿科; 2. 河南医科大学三附院放免室, 河南 郑州 450052)

**[摘要]** 目的 观察新生儿缺氧缺血性脑病(HIE)时血清神经元特异性烯醇酶(NSE)和肿瘤坏死因子(TNF)水平的变化。方法 分别用酶联免疫法和放射免疫法检测15例足月正常新生儿(对照组)及25例足月HIE新生儿(HIE组)在生后24 h内、3 d和7~10 d血清NSE和TNF水平。结果 HIE组在生后24 h内、3 d和7~10 d的血清NSE浓度分别为(13.93 ± 2.71) μg/L, (12.46 ± 2.36) μg/L和(8.41 ± 1.44) μg/L, 对照组NSE浓度分别为(8.04 ± 1.53) μg/L, (7.92 ± 1.73) μg/L和(7.56 ± 1.02) μg/L; HIE组血清TNF浓度分别为(0.401 ± 0.183) μg/L, (0.339 ± 0.126) μg/L和(0.183 ± 0.076) μg/L, 对照组TNF浓度分别为(0.170 ± 0.085) μg/L, (0.179 ± 0.116) μg/L和(0.165 ± 0.052) μg/L。HIE组在生后3 d内血清NSE水平和TNF水平均显著高于正常对照组( $P < 0.01$ ), 7~10 d与正常对照组无显著差异( $P > 0.05$ )。结论 NSE和TNF参与了新生儿HIE的病理生理过程。

**[关键词]** 缺氧缺血性脑病; 神经元特异性烯醇酶; 肿瘤坏死因子; 新生儿

**[中图分类号]** R722 **[文献标识码]** B **[文章编号]** 1008-8830(2001)01-0077-02

近年来,人们已注意到许多炎症介质参与了脑缺氧缺血性改变的病理生理过程,神经元特异性烯醇酶(NSE)是目前能反映脑组织损伤较为理想的生化指标,有关肿瘤坏死因子(TNF)与新生儿缺氧缺血性脑病(HIE)关系的报道较少,本文分别采用酶联免疫法和放射免疫法动态测定新生儿HIE时血清NSE和TNF水平的变化。

## 1 对象与方法

### 1.1 对象

根据1996年10月第四届全国新生儿会议修订的新生儿缺氧缺血性脑病诊断依据和临床分度<sup>[1]</sup>,将我院1996年10月至1997年5月诊断为新生儿缺氧缺血性脑病的25例足月新生儿作为HIE组,另15例同期正常足月新生儿为对照组,两组在胎龄、性别、分娩方式、出生体重方面无显著差异。

### 1.2 方法

所有研究对象在生后24 h内、3 d和7~10 d分别经股静脉采血2 ml(HIE组在采血前未使用过地塞米松),3 000 r/min离心15 min分离血清,

置-60℃冰箱待测,分别采用军事医学科学院放射医学研究所提供的NSE酶联免疫分析盒和解放军总医院东亚免疫技术研究所提供的TNF放射免疫分析盒,测定方法严格按说明书操作。结果数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示,统计学处理采用SAS软件进行t检验。

## 2 结果

### 2.1 HIE组血清NSE水平的变化

正常对照组和HIE组在生后24 h内、3 d和7~10 d血清NSE浓度见表1。HIE组在生后24 h内、3 d血清NSE水平显著高于对照组( $P < 0.01$ ),7~10 d与对照组无显著差异( $P > 0.05$ )。

表1 HIE组与对照组NSE水平(μg/L,  $\bar{x} \pm s$ )

	例数	24 h内	第3天	第7~10天
对照组	15	8.04 ± 1.53	7.92 ± 1.73	7.56 ± 1.02
HIE组	25	13.93 ± 2.71	12.46 ± 2.36	8.41 ± 1.44
t		3.09	2.93	0.95
P		<0.01	<0.01	>0.05

[收稿日期] 2000-01-31; [修回日期] 2000-07-06  
[作者简介] 杨静丽(1968-),女,硕士,主治医师。

## 2.2 HIE组血清 TNF水平的变化

正常对照组和 HIE 组在生后 24 h 内、3 d 和 7~10 d 血清 TNF 水平见表 2。HIE 组在生后 24 h 内和 3 d 血清 TNF 水平显著高于对照组 ( $P < 0.01$ ), 7~10 d 与对照组无显著差异 ( $P > 0.05$ )。

表 2 HIE 组与对照组血清 TNF 水平 ( $\mu\text{g/L}$ ,  $\bar{x} \pm s$ )

	n	24 h 内	第 3 天	第 7~10 天
对照组	15	0.170 $\pm$ 0.085	0.179 $\pm$ 0.116	0.165 $\pm$ 0.052
HIE 组	25	0.401 $\pm$ 0.183	0.339 $\pm$ 0.126	0.183 $\pm$ 0.076
<i>t</i>		2.87	2.72	0.86
<i>P</i>		<0.01	<0.01	>0.05

## 2.3 HIE 组合并感染者血清 TNF 水平的变化

HIE 组中合并肺炎、脐炎、肠炎者共 15 例,与未合并感染的 10 例血清 TNF 水平比较无显著差异,见表 3。

表 3 HIE 组合并感染与未合并感染者血清 TNF 水平 ( $\mu\text{g/L}$ ,  $\bar{x} \pm s$ )

	例数	24 h 内	第 3 天	第 7~10 天
感染者	15	0.420 $\pm$ 0.174	0.360 $\pm$ 0.139	0.204 $\pm$ 0.074
未感染者	10	0.373 $\pm$ 0.201	0.303 $\pm$ 0.160	0.163 $\pm$ 0.077
<i>t</i>		1.26	1.38	1.47
<i>P</i>		>0.05	>0.05	>0.05

## 3 讨论

NSE 是糖酵解中的一种生物酶,特异地存在于神经元及神经来源细胞中,在脑内占全部可溶性蛋白的 1.5%~3%,其它脏器及血清中的量占中枢神经系统的 1%。它在正常液体中含量甚微,但在脑损伤时神经细胞受损崩解,血脑屏障破坏,该酶释放入脑脊液及血液中,致使 NSE 浓度升高,故其改变反映了中枢神经系统的病理变化<sup>[2]</sup>,1988 年 Nara 等<sup>[3]</sup>报道了 20 例昏迷儿童血清和脑脊液中的 NSE 水平均显著高于对照组,血清和脑脊液中 NSE 水平呈较好相关性 ( $r = 0.77$ ),因此认为血清 NSE 测定可满足临床需要。本研究结果显示 HIE 组急性期血清中 NSE 水平升高,提示脑损伤。

TNF 是一种由激活的单核/巨噬细胞产生的多向性细胞因子。淋巴细胞、多核中性粒细胞、肥大细胞、星形细胞、小胶质细胞及平滑肌细胞等也可产生。TNF 可以诱发炎症反应,在感染与炎症的应答

体系中是一种重要介质,近年来发现 TNF 与脑损伤关系密切。据报道脑损伤时,血清及脑脊液中 TNF 显著升高,脑脊液中升高更明显,提示受损的脑组织是 TNF 活性增高的主要原因<sup>[4]</sup>。Liu 报道<sup>[5]</sup>大鼠脑中动脉闭塞 1 h,缺血皮质 TNF mRNA 表达增强,3 h 显著增强,12 h 达高峰,第 5 天仍显著高于对照组,免疫组化法发现缺血区神经元内有 TNF 合成。TNF 可促进花生四烯酸代谢产物的释放,并与氧自由基、脂质过氧化物的生成有关,这些物质均可引起细胞毒性水肿,引起严重的微循环障碍。TNF 还可使髓鞘损伤,少突胶质细胞溶解,导致细胞死亡。另一方面,Szaflarski 报道<sup>[6]</sup>用逆转录 PCR (RT-PCR) 检测,发现新生大鼠缺血缺氧性脑损伤后,TNF 在 4 h 达峰值,24 h 后缓慢下降,在培养液中加入 TNF,可刺激培养的星形细胞、成纤维细胞、胶质细胞表达合成神经生长因子,以促进神经细胞的修复。因此,TNF 可能对脑功能的恢复有促进作用。本研究结果 HIE 组急性期血清 TNF 显著升高,可能与脑损伤后胶质细胞破坏溢出,脑水肿、脑缺氧缺血等刺激 TNF mRNA 表达以及脑损伤后血脑屏障破坏,激活单核细胞、中性粒细胞进入脑并释放 TNF 有关。TNF 水平增高提示可能有脑损伤,同时亦启动脑功能的恢复机制。

综上所述,HIE 时血清 NSE 水平升高反映脑损伤程度,TNF 水平亦升高,但 TNF 对脑细胞的损伤作用和促进脑细胞功能恢复的作用孰重孰轻,尚不清楚,可能 TNF 在 HIE 的过程中具有双重作用。

### [参 考 文 献]

- [1] 中华医学会儿科学会新生儿学组. 新生儿缺氧缺血性脑病诊断依据和临床分度 [J]. 中华儿科杂志, 1997, 35 (2): 99-100.
- [2] Kaiser E, Kuzmits R, Pregant P, et al. Clinical biochemistry of neuron specific enolase [J]. Clin Chim Acta, 1989, 183 (1): 13-32.
- [3] Nara T, Nozaki H, Nakae Y, et al. Neuron-specific enolase in comatose children [J]. Am J Dis Child, 1988, 142 (2): 173-174.
- [4] 李英杰, 李达, 武晓玲, 等. 脑出血患者血与脑脊液肿瘤坏死因子含量变化的研究 [J]. 脑与神经疾病杂志, 1996, 4 (3): 170-171.
- [5] Liu T, Clark RK, Mc Donnell PC, et al. Tumor necrosis factor-expression in ischemic neurons [J]. Stroke, 1994, 25 (7): 1481-1488.
- [6] Szaflarski J, Burturm K, Silverstein FS. Cerebral hypoxic-ischemia stimulates cytokine gene expression in perinatal rats [J]. Stroke, 1995, 26 (6): 1093-1100.

(本文编辑:吉耕中)