

·论著·

癫痫发作后患儿血清和脑脊液中神经元特异性烯醇化酶 S2100 蛋白 髓鞘碱性蛋白的变化

李光乾,林忠东,焦颖,施旭来,叶秀云,胡鸿文

(温州医学院育英儿童医院神经内科,浙江 温州 325027)

[摘要] 目的 探讨癫痫发作是否引起脑损伤,生化标志物能否作为癫痫发作后脑细胞损伤早期诊断的指标。方法 应用电化学发光法和酶联免疫反应法测定癫痫发作后 24 h 内患儿血清和脑脊液(CSF)中神经元特异性烯醇化酶(NSE)、S2100 蛋白(S2100)、髓鞘碱性蛋白(MBP)水平的含量。结果 癫痫非反复发作组血清和 CSF 中 NSE、S2100 含量明显高于对照组,差异有非常显著性(均 $P < 0.01$);癫痫反复发作组血清和 CSF 中 NSE、S2100 含量又明显高于非反复发作组,差异有显著性(均 $P < 0.05$);持续状态组血清和 CSF 中 NSE、S2100 含量亦显著高于非反复发作组,差异有非常显著性(均 $P < 0.01$);但癫痫反复发作组与持续状态组比较,血清和 CSF 中 NSE、S2100 含量差异均无显著性意义(均 $P > 0.05$)。各组血清和 CSF 中 MBP 含量与对照组相比差异无显著性(均 $P > 0.05$)。结论 癫痫发作后 24 h 内血清和 CSF 中 NSE 和 S2100 已明显升高,两者均能作为癫痫发作后脑细胞损伤的早期指标;MBP 不能作为癫痫发作后脑细胞损伤的早期诊断指标。

[中国当代儿科杂志,2004,6(6):500-503]

[关键词] 癫痫;神经元特异性烯醇化酶;S2100 蛋白;髓鞘碱性蛋白;儿童

[中图分类号] R742.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1008-8830(2004)06-0500-04

Changes of serum and cerebrospinal fluid neuron-specific enolase, S2100 and myelin basic protein levels in children with epilepsy after seizures

Guangqian LI, Zhongdong LIN, Ying JIAO, XuLai SHI, XiuYun YE, Hongwen HU. Department of Neurology, Yuying Children's Hospital, Wenzhou, Zhejiang Medical College, Wenzhou, Zhejiang 325027, China (E-mail: licn0926@ina.com)

Abstract : Objective To study the changes of serum and cerebrospinal fluid (CSF) levels of neuron-specific enolase (NSE), S2100 protein (S2100) and myelin basic protein (MBP) in children with epilepsy (EP) after seizures, so as to evaluate their significance in early diagnosis of neuronal damage. **Methods** The serum and CSF levels of NSE, S2100 and MBP in children with EP (EP group, including 12 cases of frequent seizures, 13 infrequent seizures and 6 status epilepticus) were determined respectively by electrochemiluminescence and enzyme-linked immunosorbent assay within 24 hrs after seizures. Samples were obtained from thirty-eight children with upper respiratory infection and these were used as the Control group. **Results** The serum and CSF levels of NSE and S2100 in the EP group within 24 hrs after seizures were significantly higher than those in the Control group ($P < 0.01$). Of the EP group, the serum and CSF levels of NSE and S2100 in children with frequent seizures and children with status epilepticus were significantly higher than in children with infrequent seizures ($P < 0.05$ and $P < 0.01$, respectively), while there were no significant differences between the children with frequent seizures and ones with status epilepticus. There were no statistically significant differences in serum and CSF MBP levels between the EP and Control groups. **Conclusions** NSE and S2100 in serum and CSF may be markers of neuronal damage following seizures, while MBP is not correlated with neuronal damage.

[Chin J Contemp Pediatr, 2004, 6(6): 500 - 503]

Key words: Epilepsy; Neuron-specific enolase; S2100 protein; Myelin basic protein; Child

[收稿日期] 2003-11-17; [修回日期] 2004-04-29

[基金项目] 温州市科技发展计划项目(S2001A33)。

[作者简介] 李光乾(1958-),男,大学,教授,主任医师,神经科主任。主攻方向:小儿惊厥性疾病。

[通讯作者] 李光乾,温州医学院育英儿童医院神经内科,邮编:325027。

癫痫发作是否引起脑损伤,一直是人们长期关注的问题^[1]。如何用特异性生化指标确定癫痫发作致脑损害的存在与否或评价其损害程度,更是学者们长期探讨的课题。近年来的研究^[2-6]表明血液和脑脊液(CSF)中神经元特异性烯醇化酶(NSE)、S2100蛋白(S2100)、髓鞘碱性蛋白(MBP)水平的变化,可反映神经元、胶质细胞、神经髓鞘膜结构损伤严重程度的状况。然而这些生化标志物能否作为癫痫发作后脑细胞损伤早期诊断的指标?临床研究尚不多,儿科临床少见报道。我们测定了31例癫痫发作后与38例对照组患儿的血清和CSF中NSE、S2100、MBP的含量,现报道如下。

1 对象和方法

1.1 对象

全部病例均为2002年3~10月在我科住院的患儿。癫痫组31例,男25例,女6例;年龄3个月~13岁,平均4.3±3.1岁。均有典型癫痫发作和脑电图表现有癫痫样放电;全部病例行CT或MRI检查,根据国内文献^[7]的诊断标准,均为特发性全身性癫痫。按临床特点将本次发病中癫痫发作发生2次以上者定为反复发作组(12例),癫痫发作发生仅1次者为非反复发作组(13例),1次癫痫发作持续时间超过30min或2次以上发作间期意识始终不清醒超过30min定为癫痫持续状态(6例)。对照组38例,男21例,女17例;年龄6个月~10岁,平均4.1±2.8岁。均为入院时疑诊为颅内感染,经

CSF常规、生化检查无异常,脑电图检查正常,并排除中枢神经系统(CNS)病变的上呼吸道感染患儿。

1.2 方法

癫痫组于癫痫发作后24h内同时抽静脉血和CSF各2ml,对照组入院时抽静脉血和CSF各2ml,低温离心取上清液存于-70℃冰箱中待检。剔除溶血标本。

NSE测定采用电化学发光法,药盒和Elec2 sys2010免疫分析仪由罗氏公司提供。S2100和MBP测定采用双抗体夹心ELISA法,S2100药盒由西安第四军医大学生理学教研室提供,MBP药盒由华西医科大学基础重组DNA研究室提供,MR4000ELISA检测仪由Dynatech公司提供。操作由专业人员严格按药盒说明书进行。

1.3 统计学处理

应用SPSS 11.0统计软件包,计量资料采用均值±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较用*t*检验和单因素方差Dunnett test(22sided)分析,相关分析采用直线回归。

2 结果

2.1 癫痫发作后血清和CSF中NSE、S2100和MBP水平变化

癫痫组血清和CSF中NSE、S2100含量均显著高于对照组,差异有非常显著性意义(均*P* < 0.01);癫痫组血清和CSF中MBP含量与对照组比较无显著性差异(均*P* > 0.05)。见表1。

表1 癫痫组与对照组血清和CSF中NSE、S2100和MBP含量比较

Table 1 Comparison of serum and CSF NSE, S2100 and MBP levels between the Epilepsy and Control groups (μg/L)

组别	例数	NSE		S2100		MBP	
		血清	CSF	血清	CSF	血清	CSF
对照组	38	10.33 ±2.48	3.95 ±1.58	0.11 ±0.05	0.29 ±0.19	0.23 ±0.06	0.31 ±0.07
癫痫组	31	18.80 ±6.93	10.47 ±4.18	0.56 ±0.21	1.01 ±0.41	0.24 ±0.09	0.34 ±0.07
<i>t</i>		7.12	8.89	8.65	13.84	0.41	0.48
<i>P</i>		<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	>0.05	>0.05

2.2 癫痫反复发作组、非反复发作组与持续状态组血清和CSF中NSE、S2100和MBP含量

各组血清和CSF中NSE、S2100含量比较显示,癫痫非反复发作组血清和CSF中NSE、S2100含量,均明显高于对照组,差异有非常显著性意义(均*P* < 0.01);癫痫反复发作组血清和CSF中

NSE、S2100含量又明显高于非反复发作组,差异有显著性意义(均*P* < 0.05);持续状态组血清和CSF中NSE、S2100含量亦显著高于非反复发作组,差异有非常显著性意义(均*P* < 0.01);但癫痫反复发作组与持续状态组比较,血清和CSF中NSE、S2100含量差异均无显著性意义(均*P* > 0.05)。各

组间血清和 CSF 中 MBP 含量差异均无显著性意义 (P 均 > 0.05)。见表 2。

表 2 癫痫反复发作组、非反复发作组与持续状态组血清和 CSF 中 NSE、S2100 和 MBP 含量比较 (μg/L)
Table 2 Serum and CSF NSE, S2100 and MBP levels in children with frequent or infrequent seizures, and children with status epilepticus (μg/L)

组别	例数	NSE		S2100		MBP	
		血清	CSF	血清	CSF	血清	CSF
对照组	38	10.33 ± 2.48	3.95 ± 1.58	0.11 ± 0.05	0.29 ± 0.19	0.23 ± 0.06	0.31 ± 0.07
非反复发作组	13	15.01 ± 5.14 ^a	7.84 ± 2.62 ^a	0.39 ± 0.15 ^a	0.59 ± 0.20 ^a	0.23 ± 0.09	0.33 ± 0.07
反复发作组	12	20.38 ± 6.13 ^{b,c}	11.29 ± 3.95 ^{b,c}	0.58 ± 0.24 ^{b,c}	1.09 ± 0.48 ^{b,c}	0.25 ± 0.10	0.35 ± 0.06
持续状态组	6	23.88 ± 8.21 ^{a,d}	14.53 ± 3.81 ^{a,d}	0.90 ± 0.38 ^{a,d}	1.80 ± 0.71 ^{a,d}	0.26 ± 0.05	0.36 ± 0.07

注: a 与对照组比较 P < 0.01; b P < 0.05; c 与非反复发作组比较 P < 0.05; d P < 0.01

2.3 血清与 CSF 中 NSE、S2100 含量相关分析

各组血清与 CSF 中 NSE、S2100 含量经直线相关分析显示呈高度正相关 (r 分别为 0.573, 0.63, 0.825 和 0.891, 均 P < 0.01)。

3 讨论

NSE 是糖酵解途径的关键酶,特异性定位在神经元内,血液和 CSF 中 NSE 的水平变化与脑损伤呈正相关^[2];S2100 蛋白是一类分子量较小的具有广泛性的生物学活性的 EF 手型钙结合蛋白,由两种亚基组成,其中 S2100 主要存在于纹状肌、心脏和肾脏中,S2100 主要存在于中枢神经系统的星形细胞和少突神经胶质细胞,因而被认为是神经胶质的标记蛋白,它的水平变化可反映脑胶质细胞损伤的严重程度^[3];MBP 是中枢神经髓鞘膜的主要成分,它的水平变化可反映脑白质髓鞘损伤的严重程度^[4]。文献报道^[2],测定血液和 CSF 中上述的各项生化指标水平的变化,可反映神经元、胶质细胞、神经髓鞘膜结构损伤严重程度的状况。

癫痫发作是否引起脑损伤,一直是人们长期关注的问题之一。近年不少文献^[8-12]报道癫痫及癫痫持续状态时均可引起不同程度神经细胞损伤,因而使 CSF 及血中 NSE、S2100 和 MBP 水平明显升高,其升高程度与癫痫发作持续时间密切相关。本研究结果显示,在癫痫发作后 24 h 内血清和 CSF 中 NSE 和 S2100 均有升高,癫痫持续状态和癫痫反复发作时更显著,与文献报道相符^[8-13]。说明癫痫全身性发作后有脑神经细胞损害,癫痫持续状态和癫痫反复发作时更严重,与国内外学者的结果一致^[8-10]。结果说明 NSE 和 S2100 均可作为癫痫发作后脑细胞损伤的早期诊断指标。NSE 和 S2100

存在于神经组织不同部位,虽然两者均能敏感地作为癫痫发作时脑细胞损伤的标志物,但 NSE 和 S2100 联合检测更能准确判断脑损伤的存在和程度^[14]。NSE 和 S2100 在血和 CSF 之间的变化有较好的相关性,故从临床实际出发可以单检测血清中 NSE、S2100。

但本组 MBP 水平与对照组比较均无明显差异,与文献报道^[11,12]癫痫发作后血清和 CSF 中 MBP 均有升高不符。这可能是由于本组病例均于癫痫发作后 24 h 内抽血和 CSF,而文献报道^[2]血清和 CSF 中 MBP 水平的变化一般在脑神经损害后 72 h 才有轻度升高,因而血清和 CSF 中 MBP 的水平早期敏感性较低。癫痫发作时血和 CSF 中 MBP 出现的时间可能较晚^[2],故不能作为作为癫痫发作时脑细胞损伤的早期诊断指标。

【参 考 文 献】

- [1] 黄蕾 1 癫痫发作对脑神经元损伤的研究进展 [J] 1 国外医学神经病学神经外科学分册, 1999, 26(1): 23 - 25.
- [2] 王兴河, 秦梅, 樊绍曾, 曾纪骅 1 大鼠缺氧缺血性脑损伤时血液和 CSF 中 S2100、CK2BB、NSE、MBP 水平变化的研究 [J] 1 中华儿科杂志, 1999, 37(11): 670 - 672.
- [3] 李守霞, 邓群颖, 赵瑞月, 杨建英, 赵瑞堂 1 S2100 - B 蛋白检测对神经系统损伤早期诊断临床应用进展 [J] 1 中国误诊学杂志, 2002, 2(8): 1156 - 1158.
- [4] 王宇田, 赵建农, 王海枫, 符生苗, 颜业民 1 髓鞘碱性蛋白与颅脑损伤预后的关系 [J] 1 中华神经外科杂志, 1998, 14(6): 361 - 363.
- [5] 夏锡仪, 袁晓明, 吴宁生, 刘海樱, 曹严勇, 宋韶鸣 1 新生儿缺氧缺血性脑病血 NSE 与 ET 变化及其与高压氧治疗相关性的研究 [J] 1 中国当代儿科杂志, 2000, 2(6): 369 - 371.
- [6] 欧阳颖, 彭茜, 母发光, 张茂军, 张玲英, 刘丽, 等 1 癫痫持续状态患儿血清神经元特异性烯醇酶和脑 SPECT 改变的意义 [J] 1 中国当代儿科杂志, 2002, 4(2): 103 - 105.

- [7] 林庆,叶露梅 1 小儿癫痫的现代诊断与治疗 [M]1 天津:天津科学技术出版社,1996, 164 - 165.
- [8] DeGorgio CM, Heck CN, Rabinowicz AL, Gott PS, Smith T, Correale J. Serum neuron2specific enolase in the major subtypes of status epilepticus [J]. Neurology, 1999, 52(4): 746 - 749.
- [9] 黄志,陈琼,蔡方成 1 神经系统疾病患儿 CSF2NSE、NO 和 NOS 改变的临床意义 [J]1 中华儿科杂志,2002, 40(11): 701 - 702.
- [10] Steinhoff BJ, Tumani H, Otto M, Mursch K, Wiltfang J, Her2rendorf G, et al. Cisternal S2100 protein and neuron2specific enolase are elevated and site2specific markers in intractable tem2poral lobe epilepsy [J]. Epilepsy Res, 1999, 36(1): 75 - 82.
- [11] 周树舜,王晓明,陈俊杰,周东,张裕平,王若茵,等 1 癫痫患者血清髓鞘碱性蛋白及其抗体的变化 [J]1 中华医学杂志, 1996, 76(8): 616 - 617.
- [12] 杨思达,何馨,何旦莎,杨镒宇,祝惠华,邓维意 1 小儿全身性癫痫与髓鞘碱性蛋白关系的研究 [J]1 小儿急救医学,2000, 7(3): 135 - 136.
- [13] 任善香,薛波,李府,刘焕贞,王耀珍,刘秀红,等 1 惊厥患儿血清 S2100 蛋白与脑损伤的关系 [J]1 实用儿科临床杂志, 2003, 18(1): 52 - 53.
- [14] Butterworth RJ, Sherwood RA, Bath PM. Serum S2100 protein in acute stroke [J]. Stroke, 1998, 29(3): 730.
- (本文编辑:谢岷)

消息 ·

欢迎订阅中国当代儿科杂志

中国当代儿科杂志是由中华人民共和国教育部主管,中南大学主办的国家级儿科专业学术期刊。本刊为国家科学技术部中国科技论文统计源期刊和国际权威检索机构《俄罗斯文摘》(AJ)和美国《化学文摘》(CA)收录期刊,是《中国医学文摘·儿科学》引用的核心期刊,同时被中国学术期刊(光盘版)、北京大学图书馆、中国科学院文献情报中心、中国社会科学院文献信息中心评定为《中国学术期刊综合评价数据库》来源期刊,并被《中国期刊网》、《中国学术期刊(光盘版)》和《万方数据——数字化网络期刊》全文收录。已被北京大学、复旦大学、中南大学和中国医科大学等国内著名大学认定为儿科核心期刊。

本刊内容以儿科临床与基础研究并重,反映我国当代儿科领域的最新进展与最新动态。辟有英文论著、中文论著(临床研究、实验研究、儿童保健、疑难病研究)、临床经验、病例报告、专家讲座、综述等栏目。读者对象主要为从事儿科及相关学科的临床、教学和科研工作者。

本刊为双月刊,大16开本,80页,亚光铜版纸印刷,逢双月15日出版,向国内外公开发行人。中国标准刊号:ISSN 1008 - 8830, CN 43 - 1301/R。欢迎全国各高等医学院校,各省、市、自治区、县医院和基层医疗单位,各级图书馆(室)、科技情报研究所及广大医务人员和医学科技人员订阅。每期定价12元,全年72元。邮发代号:42 - 188。可通过全国各地邮局订阅或直接来函与本刊编辑部联系订阅。

联系地址:湖南省长沙市湘雅路87号中国当代儿科杂志编辑部 邮编:410008

电话:0731 - 4327402 传真:0731 - 4327922 Email:ddek7402@163.com 网址:www.cjcp.org