

- [15] Kaude JV, Williams CM, Milner MR, et al. Renal Morphology and function immediately after extracorporeal shock wave lithotripsy [J]. AJR, 1985, 145 (2) :305 - 313.
- [16] Zalunardo N, Tuttle KR. Atherosclerotic renal artery stenosis: current status and future directions [J]. Current Opinion in Nephrology and Hypertension, 2004, 13 (6) :613 - 621.
- [17] 高福元, 王存龙, 张廷继, 等. ESWL 前后肾内血管阻力和尿中 GAL 与 NAG 活性变化的意义 [J]. 现代泌尿外科杂志, 1999, 4 (4) :196 - 198.
- [18] Baltaci S, Ozer G, Soygur T, et al. Effects of extracorporeal shock wave lithotripsy on urinary concentration of epidermal growth factor [J]. J Endourol, 1996, 10 (5) :519 - 521.
- [19] Perez-Blanco FJ, Martin M, Martin C, et al. Urinary glycosaminoglycans after extracorporeal shock wave lithotripsy in patients with kidney lithiasis [J]. Arch Esp Urol, 2001, 54 (9) :875 - 883.
- [20] 孟庆军, 周惜才, 章咏裳. ESWL 对机体凝血及纤溶系统的影响和钙拮抗剂的防护性作用 [J]. 中华泌尿外科杂志, 1996, 17 (10) :621 - 623.
- [21] Kirkall Z, Esen AA, Hayran M, et al. The effect of extracorporeal electromagnetic shock waves on the morphology and contractility of rabbit ureter [J]. J Urol, 1995, 154 (5) :1 939 - 1 943.
- [22] 潘铁军, 杨家荣, 刘志敏, 等. 自由基清除剂对体外冲击波碎石术肾损伤保护作用的动物实验研究 [J]. 中华实验外科杂志, 2001, 18 (6) :554 - 555.
- [23] 吴品林. ESWL 治疗肾结石术后残石效果观察 [J]. 广西医学, 2002, 24 (2) :249 - 250.
- [24] 吴世东, 顾能强, 刘功海. 体外冲击波碎石术辅以中西药治疗上尿路结石 176 例 [J]. 广西医学, 2006, 28 (12) :1 915 - 1 916.
- [25] Morris JS, Husmann DA, Wilson WT, et al. A comparison of renal damage induced by varying modes of shock wave generation [J]. J Urol, 1991, 145 (4) :864 - 867.
- [26] Paterson RF, Lifshitz DA, Lingeman JE, et al. Stone fragmentation during shock wave lithotripsy is improved by slowing the shock wave rate: studies with a new animal model [J]. J Urology, 2002, 68 (12) :2 211 - 2 215.
- [27] Yilmaz E, Batislam E, Basar M, et al. Optimal frequency in extracorporeal shock wave lithotripsy: prospective randomized study [J]. Urology, 2005, 66 (6) :1 160 - 1 164.
- [28] 朱伟, 曾甫清, 刘聪, 等. 牛磺酸对体外冲击波碎石术致肾损伤保护的实验研究 [J]. 华中科技大学学报·医学版, 2007, 36 (5) :630 - 632.
- [29] 李翼飞, 杨睿, 马丹, 等. 还原型谷胱甘肽对体外冲击波碎石术肾功能损害的防护 [J]. 哈尔滨医科大学学报, 2005, 39 (6) :528 - 530.

(收稿日期:2008-08-13 修回日期:2008-09-10)

神经元特异性烯醇化酶在颅脑损伤中的临床应用研究进展

陈 俭

(广西医科大学第三附属医院、广西南宁市第二人民医院, 南宁市 530031)

【关键词】 颅脑损伤; 神经元特异性烯醇化酶; 脑脊液; 血清

【中图分类号】 R 651.15 【文献标识码】 A 【文章编号】 0253-4304(2008)11-1718-03

流行病学调查资料显示,我国颅脑外伤的发病率已超过100/10万人口,其中重型颅脑损伤(severe traumatic brain injury, sTBI)占18%~20%,总死亡率一直保持在30%~50%^[1-3]。脑组织创伤程度是影响急性重型颅脑损伤患者致死和生存质量的直接因素,在临床实践中,重型颅脑损伤后早期评估患者的预后往往比较困难,一直缺乏客观的实验室指标,颅脑损伤急性期,没有精确生物标记物的评估严重限制了治疗干预^[4]。颅脑损伤后除造成脑细胞的机械性破坏,同时引起脑的一系列继发性病理生理改变,加重脑的缺血缺氧,血脑屏障受到破坏,通透性增高,从而使脑损伤释放出的蛋白易于通过血脑屏障,导致脑及脑脊液和血液中蛋白增高。因此,血液和(或)脑脊液中神经系统相关蛋白检查对于判断颅脑损伤程度、评估预后、调整治疗方案等却有着重要意义,作为神经系统相关蛋白质之一的神经元特异性烯醇化酶(neuro-specific endase, NSE)有以下特点:(1)脑组织特异性高。当它们在血液和(或)脑脊液中出现且达到一定浓度时,可作为脑组织损害的外周证据。(2)脑组织遭受不可逆损伤后快速释放入脑脊液和(或)血液。(3)与脑损伤发生具有一定时间关系。(4)与年龄和性别相关性低。这些特性使得NSE被用于作为判断脑损伤的生化标志物。因此,近年来,NSE作为神经元损伤的敏感性和特异性生物化学标志物引起了人们的极大关注^[5-7]。

1 NSE的正常分布、性质与测定方法

烯醇化酶普遍存在于生物体内的糖酵解代谢中,它催化 α -磷酸甘油酸转化为磷酸烯醇式丙酮酸,是糖酵解途径的关键酶。烯醇化酶同工酶均为胞浆二聚体酶,由免疫性质不同的 α 、 β 、 γ 三种亚基组成。免疫组化研究表明:烯醇化酶同工酶均存在于细胞浆中,各个亚基在体内的分布不同,但 γ 型则仅存在于神经元、神经内分泌细胞和神经内分泌肿瘤的细胞浆中(APUD细胞),胶质细胞生理状态下不存在NSE,正常体液中含量甚微,该蛋白特异性存在于神经元和神经内分泌细胞中且具有烯醇化酶的活性,故命名为NSE^[7]。周围神经NSE的含量远远低于脑内,两者相差10~100倍。在中枢神经系统中,NSE只存在于神经元中,且含量较高,约占人脑皮层烯醇化酶的40%~65%^[9]。目前NSE的氨基酸序列及基因序列已经明确, γ 亚基的三维结构包括大约130个氨基酸的N端区域及大约300个氨基酸的8个 α/β 管状结构,其中 β 链位于管状结构的核心部位,为NSE的活性位点所在,周围环绕 α 螺旋^[10]。基因分析揭示NSE由独立的基因编码,与其他亚型无交叉免疫,免疫学特征各不相同,这些特性对我们在临床上应用免疫组化技术检测NSE具有重要意义^[11]。目前NSE测定常用的方法有放射免疫分析法(RIA)和酶联免疫吸

附法(ELISA)两种,不同方法的NSE测定值有一定差异,随着近年来电化学发光免疫分析系统的使用,NSE的检测结果更加敏感和稳定。

2 颅脑损伤中NSE的异常分布

NSE主要存在于大脑神经元和神经内分泌细胞并参与糖酵解的特异性酶,脑胶质细胞和其他神经组织生理状态下不存在NSE,正常体液中含量甚微,当颅脑损伤时脑组织神经元不同程度受损或继发性缺血坏死,影响了神经元细胞膜结构与功能,使NSE从丧失细胞膜完整性的缺血细胞中释放出来,导致NSE释放入细胞间隙和脑脊液中,在血脑屏障破坏或通透性改变时,NSE进入脑血管并随血液到达周围循环,导致脑脊液和血清中NSE均增高^[17]。在实验性脑创伤大鼠脑脊液和血中,发现NSE峰值是伤后7.5 h,然后逐渐降至正常,在1.5 d时脑脊液中再次上升达一小峰,最后逐渐降至正常,而血中NSE再升高则在伤后2~11 d,但血中NSE水平远低于脑脊液中^[12,13]。伤后初期NSE的升高是脑细胞的机械性破坏所致,一般在伤后3 d内可降至正常;而伤后持续高值或继发性升高反映继发性脑损害,其原因可能是伤后继发的炎症反应、自由基反应、离子转运、兴奋毒性作用等引起的级联反应而导致的脑细胞迟发性功能障碍或死亡以及凋亡相关基因被激活引起的脑细胞凋亡^[14]这些性质决定NSE可作为神经有无损伤的生化指标。Royds等^[15]认为,在神经元损伤标志酶中,NSE是最灵敏的指标。通过监测不同时间窗血清NSE的变化,对血液中NSE含量的检测,可以为临床评估脑损伤程度提供实验室依据^[16]。

3 颅脑损伤中NSE测定的临床意义

Woertgen等^[17]在大鼠脑外伤模型中观察不同强度皮层撞击伤后1、6、12、24、48 h的血清NSE浓度,并与对照组比较,脑外伤组平均血清NSE浓度为8.82 mg/L,最大NSE浓度(平均31.5 mg/L)出现在外伤后6 h,结果显示血清NSE水平与脑外伤的严重程度密切相关,表明NSE浓度与脑细胞破坏的数量关系密切,脑组织损伤越重、脑细胞破坏越多,则NSE浓度就越高,脑脊液及血浆中的NSE水平与脑组织损伤程度、神经学预后以及死亡率呈显著相关。脑外伤患者血清NSE水平可反映脑外伤后的不同病理生理变化,NSE浓度在原发皮层挫伤、弥漫性轴索损伤、无局部占位效应的脑水肿病人各不相同,与脑挫裂伤病灶体积密切相关^[18]。陈鸿光等^[19]观察44例重型颅脑损伤患者伤后血清NSE的变化,显示不同类型颅脑损伤患者之间血清NSE存在组间总变异,硬膜外血肿组血清NSE明显低于脑挫裂伤组及脑挫裂伤合并硬膜下和脑内血肿组,脑挫裂伤合并脑内血肿组血清NSE均值最高。Yamazaki等^[20]研究中脑外伤死亡患者平均血清NSE浓度为(51.3±27.3) ng/ml,而存活者为(17.6±11.4) ng/ml。因此,重型颅脑损伤患者血清或脑脊液中NSE浓度一般明显高于轻型患者,颅脑损伤后随病情的好转,临床症状的减轻,NSE水平可在3~10 d内恢复正常;病程中NSE水平快速降至正常或持续低于0.5 μg/L,说明无严重的脑损害,脑细胞处于稳定状态,临床治疗效果好,而持续高值或继发性升高表明严重的继发性脑损害,预后不良组,含

量均明显高于预后良好组,重症组、中残组和恢复良好组间NSE水平变化均有明显不同^[21],由于颅脑外伤病人病情越重,GCS评分越低,血清和脑脊液中NSE含量越高,且发现重型颅脑损伤患者脑脊液NSE水平远远超过血清中NSE含量^[22],故脑损伤后早期检测是有效的,而动态监测具有更高的临床实用价值,对于外伤后昏迷或CT扫描阴性的患者,NSE测定显得更有意义,可以提供脑损害的可靠诊断,是检测脑中神经元损伤的客观实验室指标^[23,24],对了解病情、判断病情的轻重、提示预后均有十分重要的临床价值。对脑损害给予脑保护剂治疗,NSE水平随病情改善而变化,NSE也可成为脑损伤后评估治疗干预是否有效的一个客观指标^[25,26]。

4 展望

虽然NSE可作为神经有无损伤的生化指标,但在脑脊液中检测单一神经系统相关蛋白质的含量变化对于判断脑组织损伤具有一定局限性。由于病例选择、标本采集和生化测定方法等存在一定差异,对制定脑损伤后神经系统相关蛋白质时间-浓度曲线及证实其与年龄的相关性上均未得出一致性结论。最近,杨绍文等^[27]的研究结果显示NSE和星形胶质细胞完整性的标志物S-100及血清髓鞘碱性蛋白(MBP)联合检测更能准确判断脑损伤程度及预后。尽管颅脑损伤蛋白质组学的研究处于起步阶段,可以预见,这一新的、充满生命力的学科将在诊断疾病、评估危险性、判断预后以及确定治疗策略等方面发挥越来越重要的作用。

参 考 文 献

- [1] Bayir H, Clark RS, Kochanek PM. Promising strategies to minimize secondary brain injury after head trauma [J]. Crit Care Med, 2003, 31(1): 112-117.
- [2] Faden AL. Neuroprotection and traumatic brain injury: the search continues [J]. Arch Neurology, 2001, 58(10): 1553-1555.
- [3] 朱钦龙, 王安顺, 罗坚, 等. 改良标准外伤大骨瓣减压术在重型颅脑损伤中的应用 [J]. 广西医学, 2005, 27(11): 1791-1792.
- [4] Hillered L, Vespa PM, Hovda DA. Translational neurochemical research in acute human brain injury: the current status and potential future for cerebral microdialysis [J]. J Neurotrauma, 2005, 22(1): 3-41.
- [5] Herrmann M, Curio N, Jost S, et al. Release of biochemical markers of damage to neuronal and glial brain tissue is associated with short and long term neuropsychological outcome after traumatic brain injury [J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2001, 70(1): 95-100.
- [6] Studahl M, Rosengren L, Gumther G, et al. Difference in pathogenesis between herpes simplex virus type 1 encephalitis and tick-borne encephalitis demonstrated by means of cerebrospinal fluid markers of glial and neuronal destruction [J]. J Neurol, 2000, 247(8): 636-642.
- [7] Vries J, Thijssen WA, Snels SE, et al. Intraoperative values of S-100 protein, myelin basic protein, lactate, and albumin in the CSF and serum of neurosurgical patients [J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2001, 71(5): 671-674.
- [8] Kaiser E, Kuzmits R, Pregant P, et al. Clinical biochemistry of neuron specific enolase [J]. Clin Chim Acta, 1989, 183: 13-32.

- [9] Joseph J, Felix F, Cruz Sanchez, et al. Enolase Activity and isoenzyme distribution in human brain regions and tumors [J]. J Neurochem, 1996, 66(6): 2 484 - 2 490.
- [10] Uinn GB, Reeves IG, Day IN. Mapping of antigenic sites in human neuron specific enolase by expression subcloning [J]. clin Chem, 1994, 40(5): 790 - 795.
- [11] Marang PJ, Schmechel DE. Neuron specific enolase, a clinically useful marker for neurons and neuroendocrine cells [J]. Annu Rev Neurosci, 1987, 10: 269 - 295.
- [12] Hardemark HG, Ericsson N, Kotwica Z, et al. S-100 protein and neuron-specific enolase in CSF after experimental traumatic or focal ischemic brain damage [J]. J Neurosurg, 1989, 71(5): 727 - 731.
- [13] 魏相国, 陈守民. 神经元特异性烯醇化酶(NSE)的检测及其意义 [J]. 齐鲁医学检验, 2004, 15(2): 43.
- [14] Newcomb JK, Zhao X, Pike BR, et al. Temporal profile of apoptotic-like changes in neurons and astrocytes following cortical impact injury in the rat [J]. Exp Neurol, 1999, 158(1): 76 - 88.
- [15] Royds JA, Timperley WR, Taylor CB. Levels of enolase and other enzymes in the cerebrospinal fluid as in dices of pathological change [J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1981, 44(8): 1 129 - 1 135.
- [16] 侯博儒, 王治民, 任海军, 等. 颅脑损伤后血清神经元特异性烯醇化酶变化 [J]. 中华神经外科疾病研究杂志, 2005, 4(2): 178 - 179.
- [17] Woertgen C, Rotherl RD, Brawanski A. Neuron-specific enolase serum levels after controlled cortical impact injury in the rat [J]. J Neurotrauma, 2001, 18(5): 569 - 573.
- [18] Herrmann M, Jost S, Kutz S, et al. Temporal profile of release of neurobiochemical markers of brain damage after traumatic brain injury is associated with intracranial pathology as demonstrated in cranial computerized tomography [J]. J Neurotrauma, 2000, 17(2): 113 - 122.
- [19] 陈鸿光, 孟庆海. 尼膜同影响急性颅脑损伤患者血清 NSE 的临床观察 [J]. 中国现代医学杂志, 2005, 15(3): 424 - 426.
- [20] Yamazaki Y, Yada K, Morll S, et al. Diagnostic significance of serum neuron-specific enolase and myelin basic protein assay in patients with acute head injury [J]. Surg Neurol, 1995, 43(2): 267 - 271.
- [21] 王寿先, 王成东, 武丽丽, 等. 脑损害标志物动态检测在颅脑损伤病人预后判断中的价值 [J]. 潍坊医学院学报, 2006, 28(1): 9 - 11.
- [22] 周彦. 脑外伤患者血清和脑脊液 NSE 测定的临床意义 [J]. 放射免疫学杂志, 2004, 17(2): 353 - 354.
- [23] Rabinowicz AL, Correale JD, Bracht KA, et al. Neuron specific enolase is increased after nonconvulsive state [J]. Epilepsia, 1995, 36(2): 475 - 476.
- [24] Scheaarschmidt H, Prange HW, Reibev H. Neuron specific concentration in blood as a prognostic parameter in cerebrovascular diseases [J]. Stroke, 1994, 25(3): 558 - 559.
- [25] Hatfield R H, Kernan RM. CSF neuron-specific enolase as a quantitative marker of neuronal damage in a rat stroke model [J]. Brain Res, 1992, 577: 249 - 252.
- [26] 艾文兵, 陈玉宏, 杨启建. 三七总皂苷对急性重型颅脑损伤患者血清 NSE 和 MBP 含量的影响 [J]. 中国实用神经疾病杂志, 2007, 10(2): 1 - 3.
- [27] 杨绍文, 曹国彬, 李波, 等. 血清 S100B、NSE 和 MBP 在颅脑损伤患者中的检测及其临床意义 [J]. 广州医药, 2007, 38(3): 3 - 5.

(收稿日期: 2008-06-05 修回日期: 2008-07-15)

甲状腺碘代谢功能测定的临床应用和研究进展

孙宏伟 覃伟武

(广西医科大学第一附属医院核医学科, 南宁市 530021)

【关键词】 甲状腺; 碘代谢; 甲状腺功能测定

【中图分类号】 R 817.4 【文献标识码】 A 【文章编号】 0253-4304(2008)11-1720-03

甲状腺摄碘率测定是最早用来测定甲状腺功能的放射性核素方法, 目前仍然被广泛的使用, 它能反映甲状腺吸碘、合成和释放甲状腺激素的综合过程, 有很高的临床实用价值。

1 碘与甲状腺疾病

低碘和高碘都可以引起甲状腺的疾病^[1]。低碘对胎儿、婴幼儿和儿童的影响比较大, 造成智力发育的损害, 如地方性克汀病, 对于成人的影响主要是甲状腺肿。高碘可引起高碘性甲状腺肿、甲亢。Stanbury 及 Corvilain^[2,3] 认为长期缺碘可导致甲状腺细胞发生“突变”, 形成功能自主性结节或功能自主性“细胞群”, 当碘摄入量增加过快时, 功能自主的甲状腺组织利用碘合成甲状腺激素, 且不受 TSH 调节, 形成碘甲亢。Dunn 等^[4] 指出, 碘摄入量增加会导致自身免疫性甲状腺疾病

(AITD) 和乳头状甲状腺癌的发病率增加。戴红等^[5] 通过 5 年的流行病学调查后认为, 对轻度缺碘地区过量补碘可能导致临床和亚临床甲减的发生, 并影响亚临床甲减的转归, 但对临床甲减的转归无影响。

正常人甲状腺摄碘率随时间逐渐上升, 24 h 达到高峰。不同地区因为饮水、食物等原因, 摄碘率有一定的差异, 一般 2~6 h 摄碘率为 24 h 摄碘率的 1/2 左右。在普及碘盐, 各地的摄碘率正常值均有所下降^[6], 加碘盐对于甲亢患者摄碘率也有抑制作用^[7]。

2 甲状腺摄碘率的影响因素

影响甲状腺摄碘率的因素很多, 首先是食物和药物。碘缺乏地区人口摄碘率明显高于碘充足地区, 而海带、紫菜等食