

# 血清 NSE 水平与脑瘫患儿智能发育的相关性研究

冉 敏

( 重庆三峡妇女儿童医院 儿童康复科,重庆 404000)

**【摘要】**目的: 探讨脑瘫( CP) 患儿血清神经元特异性烯醇化酶( NSE) 水平与智能发育的相关性。方法: 检测 CP 高危儿及健康儿( 对照组) 出生后第 7 天、3 个月、6 个月血清 NSE 水平, 3 个月时以贝利婴幼儿发育量表评价智力发展指数( MDI) 及运动发展指数( PDI) , 6 个月时以 Gesell 发育量表评价适应性行为、大运动、精细动作、语言和个人社会性行为, 将 CP 高危儿分为 CP 组和非 CP 组; 以第 7 天血清 NSE 水平按三分位法将 CP 患儿分为低、中、高 3 组进行比较。结果: ① 对照组、CP 组与非 CP 组血清 NSE 水平差异有统计学意义(  $P < 0.05$ ) , CP 患儿 3 个月、6 个月时各组血清 NSE 水平均有所降低, 但各组的同期 NSE 水平差异仍具有统计学意义(  $P < 0.05$ ) 。②随着 CP 患儿 NSE 水平的升高, CP 患儿 3 个月的 MDI、PDI 及 6 个月的大运动、精细动作、语言及社交行为评分均显著降低(  $P < 0.05$ ) 。③相关性分析发现 CP 患儿出生后第 7 天、3 个月与 6 个月血清 NSE 水平均与 CP 患儿 3 个月时的 MDI、PDI , 6 个月时的大运动、精细动作、语言及社交行为有正相关性(  $P < 0.05$ ) 。结论: CP 患儿出生后第 7 天、3 个月与 6 个月的血清 NSE 水平与智能发育均具有正相关性。

**【关键词】**脑瘫; 神经元特异性烯醇化酶; 智能发育

**【中图分类号】**R 742.3 **【文献标志码】**A

**【DOI】**10.3969/j.issn.1002-0217.2017.01.025

## Correlation of serum NSE levels and intellectual development in children with cerebral palsy

RAN Min

Department for Children Rehabilitation ,Women & Children’s Hospital of Chongqing Three Gorges ,Chongqing ,404000 ,China

**【Abstract】Objective:** To investigate the correlation of serum neuron-specific enolase( NSE) levels and intellectual development in children with cerebral palsy( CP) .**Methods:** Serum NSE levels were measured in CP infants with high risks and healthy infants( control group) at day 7 ,the 3rd and 6th month after birth.Bayley Scales of Infant and Toddler Development was used to measure the mental development index( MDI) and psychomotor development index ( PDI) at the 3rd month ,and Gesell Developmental Schedules to evaluate the adaptive behavior ,motion ,fine motor ,language and personal-social behavior at the sixth month.Then CP infants with high risks were divided into CP group and non-CP group ,and CP children were sub-grouped into the degree of low ,moderate and high group based on the serum NSE levels measured at day 7 for comparative analysis.**Results:** ①Serum NSE levels differed in the control ,CP and non-CP groups(  $P < 0.05$ ) .Serum NSE levels were decreased to a certain degree in children with CP at the 3rd and 6th month ,yet NSE levels remained statistically different in three groups in the corresponding period(  $P < 0.05$ ) ; ②The scoring on MDI ,PDI as well as motion ,fine motor ,language and social behavior was significantly reduced for children of CP at the 3rd month with elevated NSE levels(  $P < 0.05$ ) ; ③ Correlation analysis indicated that serum NSE levels in CP children at day 7 ,the 3rd and 6th month after birth were positively correlated with the scores of MDI and PDI at the 3rd month as well as motion ,fine motor ,language and social behavior at the 6th month(  $P < 0.05$ ) .**Conclusion:** Serum NSE levels at day 7 ,the 3rd and 6th month after birth are positively correlated with the intellectual development for children with CP.

**【Key words】** cerebral palsy; neuron specific enolase; intellectual development

NSE 是存在于神经系统的特异性蛋白质,当脑损伤时,NSE 通过血脑屏障进入脑脊液和外周血液,测定血清中 NSE 水平可以了解神经元损伤的程度<sup>[1]</sup>。CP 即脑性瘫痪,是指发育中胎儿或婴幼儿脑部非进行性损伤,伴有不同程度的智力障碍、语言障碍、视觉、听觉、行为和感知异常等智能发育障碍<sup>[2]</sup>。智能发育是对 CP 患儿实施康复治疗措施之前进行康复评定的重要内容,而 NSE 水平对智能发育的影响尚未见报道,本研究探讨血清 NSE 水平对

CP 患儿智能发育的影响,为临床诊断、评价患儿 CP 病情程度及康复治疗措施的制定提供理论依据。

### 1 资料和方法

1.1 研究对象 选择我院新生儿科及康复科 2011 年 1 月~2015 年 1 月收治的 CP 高危患儿 487 例,CP 高危儿诊断标准参照文献 [3]。另选取同龄健康新生儿 30 例作为对照。所有入选对象纳入标准

收稿日期: 2016-05-18

作者简介: 冉 敏( 1976-) ,男,主治医师, ( 电话) 15826456668 ( 电子信箱) ranmin14@ 126.com.

为: 监护人知情同意且签署知情同意书; 日龄均为出生后第 7 天、胎龄为 32~37 周、出生体质量 2000~2800 g。排除标准为: 先天性心脏病; 肢体畸形; 传染性疾病; 家族性及其他伴有先天性神经系统发育异常者; 在 6 月龄内接受康复治疗的患儿。

1.2 研究方法

1.2.1 血清 NSE 检测 正常新生儿在出生后第 7 天、3 个月、6 个月体检时, 患儿在出生后第 7 天、3 个月、6 个月门诊复查时, 采集股静脉血 2 mL, 4℃、3000 r/min 离心 20 min, 取上层血清于-20℃保存待测。采用放射免疫法检测血清 NSE 水平, NSE 试剂盒购自北京北方生物技术研究所有限公司, 严格按照说明书操作。

1.2.2 智能发育评价 所有 CP 高危儿在 3 月龄时以贝利婴幼儿发育量表评价智力发展指数( MDI) 及运动发展指数( PDI) , 共有 244 个行为项目, 其中心理量表 163 项, 运动量表 81 项。每个婴儿在心理量表和运动量表上的分数按年龄组转换成平均数为 100, 标准差为 16 的标准分数; 6 月龄时采用 Gesell 发育量表评价适应性行为、大运动、精细动作、语言和个人社会性行为等五个内容。检测时间均在 60 min 以内, 均由经过专业培训的医务人员进行检测、评价。

1.2.3 随访及分组方法 以门诊、电话等方式跟踪随访至患儿确诊或排除 CP 为止, CP 诊断标准参考文献[4], 分为 CP 组和非 CP 组; 再根据出生后第 7 天血清 NSE 水平由低到高按三分位法把 CP 患儿分为低( <33.3%)、中( 33.3%~66.6%)、高( ≥ 66.6%) 3 组进行比较分析。

1.2.4 统计学方法 采用 SPSS17.0 统计软件处理数据, 计量资料以均数±标准差表示, 多组之间的比较采用完全随机设计单因素的方差分析, 方差分析

时进行方差齐性检验, 呈正态分布应用 SNK 检验, 呈偏态分布时, 采用 wilcoxon 秩和检验; 相关性采用 Pearson 法进行分析, 检验水准 α=0.05。

2 结果

跟踪随访 487 例患儿 6~18 月, 6 月龄内接受康复治疗的患儿 47 例, 失访 86 例, 余 354 例中有 63 例在随访的 12 月内获得 CP 确诊, 291 例排除 CP。对照组纳入统计的共有 30 例、CP 组 63 例及非 CP 组 291 例, 3 组患儿男女比例、胎龄、出生体质量比较无统计学意义( P> 0.05)。

2.1 对照组、CP 组与非 CP 组的血清 NSE 水平 对照组、非 CP 组与 CP 组出生后第 7 天、3 个月、6 个月血清 NSE 水平的差异均有统计学意义( P< 0.05), CP 组显著高于非 CP 组及对照组( P<0.05), 非 CP 组显著高于对照组( P<0.05), 见表 1。

表 1 3 组患者不同时期血清 NSE 水平的比较 μg/L

组别	n	第 7 天	3 个月	6 个月
对照组	30	9.51±3.82	8.86±2.65	8.79±1.77
非 CP 组	291	14.67±5.79 <sup>a</sup>	10.11±3.65 <sup>a</sup>	9.96±2.54 <sup>a</sup>
CP 组	63	27.21±9.84 <sup>ab</sup>	21.43±6.94 <sup>ab</sup>	15.98±4.17 <sup>ab</sup>
F 值		107.45	161.59	136.54
P 值		0.000	0.000	0.000

注: a 表示与对照组比较 P<0.05, b 表示与非 CP 组比较 P<0.05。

2.2 不同 NSE 水平 CP 患儿智能发育的比较

2.2.1 3 个月时不同 NSE 水平的 CP 患儿智能发育的比较 患儿 3 个月时各组血清 NSE 水平较出生后第 7 天的血清 NSE 水平均有所降低( P<0.05), 但各组的 NSE 水平差异仍具有统计学意义( P<0.05), 而且随着 NSE 水平的升高, 3 组 CP 患儿 3 个月时 MDI 及 PDI 评分均显著降低( P<0.05), 见表 2。

表 2 3 个月时不同 NSE 水平的 CP 患儿智能发育的比较(  $\bar{x}\pm s$ )

组别	n	第 7 天血清 NSE/( μg/L)	3 个月血清 NSE/( μg/L)	MDI/分	PDI/分
低 NSE 组	17	18.24±2.73	15.01±2.45	72.11±8.96	68.94±9.52
中 NSE 组	22	22.76±4.69 <sup>a</sup>	19.81±3.49 <sup>a</sup>	63.47±11.25 <sup>a</sup>	60.28±8.14 <sup>a</sup>
高 NSE 组	24	31.29±4.05 <sup>ab</sup>	23.29±2.05 <sup>ab</sup>	52.43±6.44 <sup>ab</sup>	50.75±7.15 <sup>ab</sup>
F 值		79.33	48.01	26.66	18.68
P 值		0.000	0.000	0.000	0.002

注: a 表示与低 NSE 组比较 P<0.05, b 表示与中 NSE 组比较 P<0.05。

2.2.2 患儿 6 个月时不同 NSE 水平 CP 患儿智能发育的比较 患儿 6 个月时各组血清 NSE 水平较 3 个月的血清 NSE 水平均有所降低( P<0.05), 但各组的 NSE 水平差异仍具有统计学意义( P<0.05), 随着

NSE 水平的升高, 3 组 CP 患儿除了适应能力外, 大运动、精细动作、语言及社交行为评分均显著降低( P<0.05), 见表 3。

表3 患儿6个月时不同NSE水平CP患儿智能发育的比较( $\bar{x}\pm s$ )

组别	n	6个月血清NSE/( $\mu\text{g/L}$ )	大运动评分	精细动作评分	适应能力评分	语言评分	社交行为评分
低NSE组	17	12.01 $\pm$ 1.58	60.32 $\pm$ 7.83	61.10 $\pm$ 7.64	65.93 $\pm$ 3.56	66.03 $\pm$ 4.62	64.15 $\pm$ 3.02
中NSE组	22	14.25 $\pm$ 2.87 <sup>a</sup>	55.25 $\pm$ 9.07 <sup>a</sup>	56.18 $\pm$ 5.53 <sup>a</sup>	63.76 $\pm$ 7.14	58.47 $\pm$ 7.17 <sup>a</sup>	56.24 $\pm$ 5.09 <sup>a</sup>
高NSE组	24	17.29 $\pm$ 2.46 <sup>ab</sup>	50.22 $\pm$ 4.06 <sup>ab</sup>	41.48 $\pm$ 2.72 <sup>ab</sup>	64.29 $\pm$ 9.25	50.42 $\pm$ 2.81 <sup>ab</sup>	45.09 $\pm$ 4.13 <sup>ab</sup>
F值		27.48	4.76	44.19	1.54	66.95	129.79
P值		0.000	0.012	0.000	0.224	0.000	0.000

注: a表示与低NSE组比较, P<0.05 b表示与中NSE组比较, P<0.05。

2.3 血清NSE水平与CP患儿智能发育的相关性分析 相关性分析发现,除了患儿6个月的适应能力外,CP患儿出生后第7天血清NSE水平、出生后3个月血清NSE水平与出生后3个月的MDI、PDI,6个月血清NSE水平与6个月时的大运动、精细动作、语言及社交行为有正相关性(P<0.05),见表4。其中以出生后6个月血清NSE水平与6个月时的大运动相关性最大。

表4 血清NSE水平与CP患儿智能发育的相关性分析

项目	第7天血清NSE水平	3个月血清NSE水平	6个月血清NSE水平
患儿3个月			
MDI	0.901 <sup>a</sup>	0.743 <sup>a</sup>	-
PDI	0.677 <sup>a</sup>	0.801 <sup>a</sup>	-
患儿6个月			
大运动	0.901 <sup>a</sup>	0.457 <sup>a</sup>	0.811 <sup>a</sup>
精细动作	0.795 <sup>a</sup>	0.709 <sup>a</sup>	0.704 <sup>a</sup>
适应能力	0.002	0.001	0.001
语言	0.518 <sup>a</sup>	0.577 <sup>a</sup>	0.496 <sup>a</sup>
社交行为	0.812 <sup>a</sup>	0.706 <sup>a</sup>	0.794 <sup>a</sup>

注: a表示 P<0.05, -表示无此项数据。

### 3 讨论

脑的能量几乎全部由葡萄糖氧化而来,而脑内糖原很少,葡萄糖及氧全靠脑部血液循环供应<sup>[5]</sup>。NSE是糖酵解过程中的关键酶<sup>[6]</sup>,有研究<sup>[7]</sup>认为脑损伤新生儿血清NSE的升高程度与脑损伤程度及新生儿行为神经评分有关,有助于判断患儿的预后及早期干预。CP患儿的智能发育不仅反映出脑损伤的程度,还可以反映出患儿功能障碍。

本研究检测了CP高危患儿及同龄健康新生儿在出生后第7天、3个月、6个月的血清NSE水平,跟踪随访发现CP患儿出生后第7天、3个月、6个月的血清NSE水平显著高于非CP患儿及健康儿,非CP患儿显著高于健康儿,血清NSE水平与患儿的智能发育具有密切的关系,不仅在脑瘫高危儿的早期,在新生儿出生后3个月、6个月的脑损伤恢复期血清中NSE水平仍与健康儿有显著差异,具体原因有待进一步研究探讨。本研究发现:血清NSE水

平低、中、高3组CP患儿出生后第7天、3个月、6个月的血清NSE水平均持续下降,但三个时间的差异具有统计学意义,且随着NSE水平的升高,3组CP患儿3个月时的MDI、PDI评分,6个月时的大运动、精细动作、语言及社交行为评分均显著降低。CP患儿有脑损伤,NSE从神经细胞内释放出来,进入脑脊液或通过血脑屏障进入外周血,所以本研究检测到患儿血清NSE水平高于健康儿,而外周血中NSE浓度与脑损伤程度有关,血清NSE浓度高反映神经元胞体受损的数目多、程度高<sup>[8]</sup>,所以患儿神经元胞体损害的程度高,导致CP患儿病情加重,智能发育水平降低,本研究评价患儿的智能发育在3月龄和6月龄分别选择了贝利婴幼儿发育量表和Gesell量表,均具有较好的信度及效度,对于神经发育异常小儿具有较高的评估价值<sup>[9-10]</sup>,在随后的相关性分析中发现CP患儿出生后第7天血清NSE水平与CP患儿3个月时的MDI及PDI,6个月时的大运动、精细动作、语言及社交行为有正相关性;出生后3个月血清NSE水平与CP患儿3个月时的MDI及PDI、6个月时的大运动、精细动作、语言及社交行为有正相关性;CP患儿出生后6个月血清NSE水平与6个月时的大运动、精细动作、语言及社交行为有正相关性,其中以出生后6个月血清NSE水平与6个月时的大运动相关性最大,从统计学上进一步验证了NSE与CP患儿智能发育的相关性,目前关于NSE与CP患儿智能发育的相关报道尚无文献报道,同时由于本研究的样本量小,跟踪随访时间有限,对于血清NSE水平与CP患儿智能发育的关系仍需要大样本多中心随机对照临床试验以证实,同时本文为初步研究,对CP患儿的大运动、精细动作、语言及社交行为的调节中枢与血清NSE水平有待进一步的深入思考和研究。

总之,笔者认为:CP患儿出生后第7天、3个月与6个月时的血清NSE水平与智能发育均具有正相关性,检测高危患儿的血清NSE水平对于CP的诊断、判断病情程度及制定康复方案具有重要的临床意义。

(下转第86页)

【参考文献】

[1] NAWAR E W ,NISKA R W ,XU J.National Hospital Ambulatory Medical Care Survey: 2005 emergency department summary [J]. Adv Data 2007( 386) : 1-32.

[2] RODRIGUEZ-CREIXEMS M ,ALCALA L ,MUNOZ P *et al.*Blood-stream infections: evolution and trends in the microbiology work-load incidence ,and etiology ,1985 - 2006 [J]. Medicine ( Baltimore) 2008 87( 4) : 234-249.

[3] HOFFMANN G ,TOTZKE G ,SEIBEL M *et al.*In vitro modulation of inducible nitric oxide synthase gene expression and nitric oxide synthesis by procalcitonin[J].Crit Care Med 2001 29( 1) : 112-116.

[4] 降钙素原急诊临床应用专家共识组.降钙素原( PCT) 急诊临床应用的专家共识 [J].中华急诊医学杂志 ,2012 ,21( 9) : 944-951.

[5] 周广涛 杨健.血流感染的病原学现状及诊治进展 [J].实用医学杂志 2009 25( 24) : 4255-4257.

[6] 邓国华 ,王爱霞.原因不明的长期发热 130 例分析 [J].中华内科杂志 ,1991 30( 3) : 157-159.

[7] RODRIGUEZ-CREIXEMS M ,ALCALA L ,MUNOZ P *et al.*Blood-stream infections: evolution and trends in the microbiology work-load incidence ,and etiology ,1985 - 2006 [J]. Medicine ( Baltimore) 2008 87( 4) : 234-249.

[8] 王飞 ,方强 ,苏群.ICU 菌血症流行病学及抗菌药物敏感性分析 [J].中华医院感染学杂志 2009 ,19( 15) : 2023-2026.

[9] FENOLLAR F ,RAOULT D.Molecular diagnosis of bloodstream infections caused by non-cultivable bacteria[J].Int J Antimicrob A-gents 2007 30 Suppl 1: S7-S15.

[10] RAAD I ,HANNA H ,MAKI D.Intravascular catheter-related infections: advances in diagnosis ,prevention ,and management [J].Lancet Infect Dis 2007 7( 10) : 645-657.

[11] UGARTE H ,SILVA E ,MERCAN D *et al.*Procalcitonin used as a marker of infection in the intensive care unit [J].Crit Care Med , 1999 27( 3) : 498-504.

[12] VANDIJCK D M ,HOSTE E A ,BLOT SI *et al.*Dynamics of C-reactive protein and white blood cell count in critically ill patients with nosocomial Gram positive *vs.* Gram negative bacteremia: a historical cohort study [J].BMC Infect Dis 2007 7: 106.

[13] 曲俊彦 ,吕晓菊 ,刘焱斌 ,等.降钙素原、C 反应蛋白、白介素-6 及血清淀粉样蛋白 A 对发热病人细菌感染诊断价值初探: 第十三次临床药理大会论文汇编 [G].2013.

[14] 汤瑾 ,许静 ,王坚镗 ,等.降钙素原联合 C 反应蛋白检测在血流感染早期临床诊断的应用 [J].检验医学 2013 ,28( 8) : 662-665.

[15] LIAUDAT S ,DAYER E ,PPAZ G *et al.*Usefulness of procalcitonin serum level for the diagnosis of bacteremia [J].Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2001 20( 8) : 524-527.

[16] RIEDEL S ,MELENDEZ J H ,AN A T ,*et al.*Procalcitonin as a marker for the detection of bacteremia and sepsis in the emergency department [J].Am J Clin Pathol 2011 ,135( 2) : 182-189.

[17] CHIROUZE C ,SCHUHMACHER H ,RABAUD C *et al.*Low serum procalcitonin level accurately predicts the absence of bacteremia in adult patients with acute fever [J].Clin Infect Dis 2002 ,35( 2) : 156-161.

( 上接第 82 页)

【参考文献】

[1] PANDEY A ,SHRIVASTAVA AK ,SAXENA K. Neuron specific enolase and c-reactive protein levels in stroke and its subtypes: correlation with degree of disability [J].Neurochem Res 2014 ,39( 8) : 1426-1432.

[2] ZHANG H ,ZHANG B ,JIA F *et al.*The effects of motor and intellectual functions on the effectiveness of comprehensive rehabilitation in young children with cerebral palsy [J].J Int Med Res , 2015 43( 1) : 125-138.

[3] 陈敦金.加强围生儿脑损伤研究降低脑瘫发生率 [J].中国实用妇科与产科杂志 2012 28( 11) : 801-803.

[4] 陈秀洁 ,李树春.小儿脑性瘫痪的定义、分型和诊断条件 [J].中华物理医学与康复杂志 2007 29( 5) : 309-309.

[5] ARBELAEZ AM ,SEMENKOVICH K ,HERSHEY T.Glycemic extremes in youth with T1DM: the structural and functional integrity of the developing brain [J].Pediatr Diabetes 2013 ,14( 8) : 541-553.

[6] ISGRÖMA ,BOTTONI P ,SCATENA R.Neuron-Specific Enolase as a Biomarker: Biochemical and Clinical Aspects [J].Adv Exp Med Biol 2015 867: 125-143.

[7] PINELIS VG ,SOROKINA EG ,SEMENOVA JB *et al.*Biomarkers in children with traumatic brain injury [J].Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova 2015 ,115( 8) : 66-72.

[8] 焦炎 ,牛四平 ,李银琦.脑外伤者血浆 NSE 含量与损伤程度的相关性 [J].中国法医学杂志 2010 25( 2) : 94-96.

[9] 姜丽娜 ,李明 ,边旸.Gesell 问卷用于评价小儿神经发育的信度及效度分析 [J].临床和实验医学杂志 2015 ,14( 13) : 1133-1135.

[10] 徐曼 ,刘小红.贝利婴幼儿发展量表陕西关中农村常模的研究 [J].中国儿童保健杂志 2009 ,17( 2) : 125-127.