

NSE 在糖尿病周围神经病变中的应用价值*

翟海军, 朱 晶 (如东县人民医院检验科, 江苏如东 226400)

摘要:目的 探讨血清神经元特异性烯醇化酶(NSE)水平变化对糖尿病周围神经病变(DPN)早期诊断的应用价值。方法 收集160例2013年1月~2014年12月的糖尿病患者,依据2009年的DPN诊断诊疗规范,分为并发周围神经病变者(DPN组)120例,未并发周围神经病变者(DM组)40例,并以多伦多临床评分系统(TCSS)评分进行神经病变严重程度的分级,分为轻度、中度、重度DPN,另选健康对照组160例。采用化学发光免疫法测定血清NSE含量,分析DPN组患者NSE水平与DM组、对照组的关系,以及不同血糖水平分组、不同TCSS评分分级的DPN患者之间NSE的含量关系。结果 DPN组、DM组、对照组血清NSE水平($\mu\text{g/L}$)分别为 23.5 ± 3.0 , 12.4 ± 2.3 和 11.3 ± 1.6 ,DPN和其他两组差异有统计学意义($t=12.312, 14.523, P<0.05$);血糖水平 $3.9 \sim 6.1$, $6.1 \sim 8.0$ 和 ≥ 8.0 mmol/L,三组DPN患者的NSE水平($\mu\text{g/L}$)依次为 22.1 ± 1.6 , 23.6 ± 1.2 和 25.0 ± 1.5 ,差异有统计学意义($t=4.021 \sim 7.534, P$ 值均 <0.05);TCSS评分对DPN组神经病变分级后,轻度、中度、重度DPN患者血清NSE水平($\mu\text{g/L}$)分别为 21.6 ± 1.1 , 23.1 ± 1.5 和 25.2 ± 1.3 ,差异有统计学意义($t=3.320 \sim 5.526, P$ 值均 <0.05);NSE水平与TCSS分值呈正相关($r=0.572, P<0.05$)。结论 血清NSE水平高低和糖尿病患者周围神经病变密切相关,可作为DPN早期诊断的重要指标。

关键词:糖尿病;糖尿病周围神经病变;神经元特异性烯醇化酶

中图分类号:R587.2;R446.112 文献标志码:A 文章编号:1671-7414(2015)04-161-03

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2015.04.050

Application of NSE in Diabetic Peripheral Neuropathy

ZHAI Hai-jun, ZHU Jing (Department of Clinical Laboratory,
People's Hospital of Rudong County, Jiangsu Rudong 226400)

Abstract: **Objective** To investigate application value of changes in serum neuron-specific enolase (NSE) in early diagnosis of diabetic peripheral neuropathy (DPN). **Methods** 160 cases of diabetes were recruited from January 2013 to December 2014, 120 of which were combined with DPN according to the 2009 "DPN Diagnostic & Treatment Guidelines" (the DPN group), and the other 40 were not (the DM group). Patients were further stratified into mild, moderate, and severe DPNs according to the Toronto Clinical Scoring System (TCSS). Another 160 healthy subjects were recruited as control. Serum NSE level was determined by chemiluminescence immunoassay, and was compared among the DPN group, the DM group, and the control group. Serum NSE levels were also compared among DPN patients with different serum glucose levels and different TCSS grading. **Results** Serum NSE levels ($\mu\text{g/L}$) of the DPN group, DM group, and control group were 23.5 ± 3.0 , 12.4 ± 2.3 and 11.3 ± 1.6 respectively, and the difference between DPN and the other two groups was significant ($t=12.312, 14.523, P<0.05$). DPN patients with serum glucose levels of $3.9 \sim 6.1$, $6.1 \sim 8.0$, and ≥ 8.0 mmol/L had NSE levels of 22.1 ± 1.6 , 23.6 ± 1.2 and 25.0 ± 1.5 respectively, and the difference was significant ($t=4.021 \sim 7.534, P<0.05$ for all). DPN patients with mild, moderate, and severe DPN had NSE levels of 21.6 ± 1.1 , 23.1 ± 1.5 , 25.2 ± 1.3 , and the difference was significant ($t=3.320 \sim 5.526, P<0.05$ for all). NSE level was positively correlated with TCSS score ($r=0.572, P<0.05$).

Conclusion Serum NSE level is closely correlated with DPN, and can be used as a key indicator for early diagnosis of DPN.

Keywords: diabetes mellitus; diabetic peripheral neuropathy; neuron-specific enolase

糖尿病周围神经病变(diabetic peripheral neuropathy, DPN)是糖尿病(diabetes mellitus, DM)最常见的一种慢性并发症,其发病率高达70%~90%^[1]。DPN起病隐匿,进展缓慢,并发下肢血管闭塞时易诱发糖尿病足病,严重者可出现坏疽以致截肢,对糖尿病患者的生存质量造成了严重威胁。只有早期诊断、及时治疗,才能有效延缓或逆转神经病变,但是目前尚无有效的早期诊断DPN的指标。神经元特异性烯醇化酶(neuron-specific enolase, NSE)是参与糖酵解途径的烯醇化酶中的一

种,存在于神经元和神经内分泌细胞中,对于神经系统的损伤具有高度敏感性和特异性。樊宁等^[2]证实检测血清NSE水平可以用来反映急性脑梗死患者病情的严重程度,张磊^[3]提出血清NSE测定在小儿癫痫中有较高的价值,然而血清NSE水平与DPN之间的关系,国内目前少有研究。本研究拟通过分析血清NSE水平与DPN的相关性,旨在为DPN早期诊断提供一定的参考。

1 材料与方法

1.1 研究对象 选择2013年1月~2014年12

* 作者简介:翟海军(1977-),男,本科,主管技师,主要从事临床医学检验工作, E-mail:zhn0214@163.com。

月于本院住院的糖尿病患者 160 例,糖尿病诊断根据 1999 年 WHO 的诊断标准。其中男性 85 例,女性 75 例,年龄 45~76 岁,平均年龄 58.6 岁。依据 2009 年最新的 DPN 诊断诊疗规范:①神经传导速度(NCV)有 2 项或 2 项以上减慢;②振动觉异常;③温度觉异常;④踝反射消失;⑤足部感觉减退。以上 5 项检查中如有 2 项或 2 项以上异常者即可诊断 DPN。160 例糖尿病患者分为并发周围神经病变(DPN)组 120 例和未并发周围神经病变(DM)组 40 例。排除患有神经系统疾病和其他原因导致的周围神经病变,如免疫性、中毒性、营养性及缺血性神经病变等。按照多伦多临床评分系统(TCSS)^[4]进行神经病变严重程度的分级:0~5 分为无 DPN,6~8 分为轻度 DPN,9~11 分为中度 DPN,12~19 分为重度 DPN。按血糖水平将 DPN 组患者分为 3.9~6.1 mmol/L,6.1~8.0 mmol/L 和 ≥ 8.0 mmol/L 组。另外选择同期于本院体检且结果合格的 160 例健康者作为对照组,其中男性 83 例,女性 77 例,年龄 42~74 岁,平均年龄 57.0 岁。所有研究对象均签署知情同意书。

1.2 试剂与仪器 Abbott ARCHITECT i2000 SR 全自动免疫分析仪及配套试剂均来自美国雅培公司,HITACHI 7600 全自动生化分析仪购自日本株式会社日立高新技术公司,血糖试剂由上海科华生物工程有限公司提供。

1.3 检测方法 早晨抽取所有研究对象的空腹静脉血 3 ml,标本避免溶血,离心后分离出血清待测。采用 Abbott ARCHITECT i2000 SR 全自动免疫分析仪检测 NSE 浓度,HITACHI 7600 全自动生化分析仪测定血糖水平。

1.4 统计学分析 所有统计数据均采用 SPSS 19.0 软件进行分析。计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组间比较采用 t 检验,相关分析用 Pearson 直线相关。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 DPN 组、DM 组与对照组血清 NSE 水平比较 DPN 组患者血清 NSE 水平为 $(23.5 \pm 3.0) \mu\text{g/L}$,DM 组血清 NSE 水平为 $(12.4 \pm 2.3) \mu\text{g/L}$,对照组血清 NSE 水平为 $(11.3 \pm 1.6) \mu\text{g/L}$ 。DPN 组 NSE 水平明显高于 DM 组和对照组,差异有统计学意义($t=12.312, 14.523, P < 0.05$);DM 组和对照组的比较,差异无统计学意义($t=1.625, P > 0.05$)。

2.2 不同血糖水平组 DPN 患者血清 NSE 水平比较 按血糖水平将 DPN 组患者分为 3.9~6.1 mmol/L 组 32 例,6.1~8.0 mmol/L 组 49 例和 \geq

8.0 mmol/L 组 39 例。三组患者 NSE 含量依次为 $22.1 \pm 1.6, 23.6 \pm 1.2$ 和 $25.0 \pm 1.5 \mu\text{g/L}$,随着血糖水平的升高逐渐增加,两两比较,差异均有统计学意义($t=4.021, 5.919, 7.534$,均 $P < 0.05$)。

2.3 血清 NSE 水平与 DPN 患者神经病变程度评分的关系 根据 TCSS 评分将 120 例 DPN 患者分为 34 例轻度、55 例中度和 31 例重度 DPN。其 NSE 结果依次递增($21.6 \pm 1.1, 23.1 \pm 1.5$ 和 $25.2 \pm 1.3 \mu\text{g/L}$),两两比较,差异均有统计学意义($t=3.320, 4.248, 5.526$,均 $P < 0.05$)。

2.4 NSE 与 TCSS 评分的相关性分析 从以上结果可知,血清 NSE 水平随着 TCSS 分值的增大而增高,存在明显的相关性($r=0.572, P < 0.05$)。

3 讨论 糖尿病周围神经病变(DPN)是糖尿病患者中最常见的微血管并发症,刘芳等^[5]研究显示,我国城市医院门诊就诊的 DM 患者 DPN 的患病率高达 17.2%,农村的发病率可能更高。神经元特异性烯醇化酶(NSE)是由两个 γ 亚单位组成的烯醇化酶的一种同工酶。当神经组织受到各种损伤因素作用后(如缺血、缺氧、中毒或损伤),细胞膜完整性被破坏,由于 NSE 不与细胞内肌动蛋白结合,故最易从细胞内释放出来,并迅速进入细胞间隙,进而释放入脑脊液或通过血脑屏障进入外周血,因此检测 NSE 的血清浓度可判断神经组织受损害的程度和判断病情预后^[6]。

机体周围神经纤维外面的神经内膜,某种程度上类似于血脑屏障,神经内膜液就类似于中枢神经系统中的脑脊液。周围神经发生损伤的过程中,神经内膜液的数量由于刺激会有所增加。不同于有着血脑屏障保护的中枢神经系统,外周神经系统显得更加脆弱。长期高血糖、脑缺血或缺氧环境使得外周神经病变的风险增加,其特点是神经退行性疾病,常伴有神经再生,同时诱导神经系统的氧化应激反应,导致多种糖酵解酶失活,包括神经元中的烯醇化酶。为了满足这种条件下的高能量要求,糖酵解酶会代偿性上调,从而增加神经元的存活率。由于烯醇化酶的合成速率改变,DPN 患者的 NSE 会漏入神经内膜液和血清中。研究结果显示,DPN 组患者的 NSE 含量显著高于 DM 组和对照组。由此表明,血清 NSE 水平可以作为一种新的 DPN 的标志物。

DPN 发展是一个慢性过程,与血糖长期控制不佳有关^[7]。持续高血糖可增强多元醇通路活性,使肌醇减少,山梨醇和果糖蓄积,导致神经细胞水肿,纤维变性甚至坏死,神经细胞结构破坏,神经细胞功能受损^[8]。比较不同血糖组的 DPN 患者的血清 NSE 水平,发现血糖越高的患者,其 NSE 含量

越高。说明慢性高血糖是引起糖尿病患者周围神经病变的主要原因,血糖的控制好坏对此病的发生和发展尤为重要。

采用 TCSS 评分系统,包括神经症状、神经反射和感觉功能评分,综合评估神经病变严重程度。研究结果显示,DPN 患者血清 NSE 水平随着 TCSS 评分明显上升,存在显著相关性。可见 NSE 水平升高预示着糖尿病患者发生神经病变,并且暗示着神经损伤程度进一步增加。

综上所述,DPN 患者 NSE 水平显著升高,而且与高血糖有关,随神经病变程度而增加,表明血清 NSE 是 DPN 潜在的生物标志物,血清 NSE 检测作为糖尿病神经病变的指标将有助于及时预测、诊断和治疗 DPN。本研究还存在一些不足之处,首先研究者数量偏少,其次只做了 DPN 患者血清 NSE 水平的单因素分析,而对于其与各临床因素之间的关系并不清楚,有待于更多大样本 DPN 患者中血清 NSE 水平的多因素分析。

参考文献:

- [1] 何超,杨梅.糖尿病性周围神经病变的发病机制概述[J].现代医药卫生,2014,30(12):1814-1817.
He C, Yang M. Summary of the pathogenesis of diabetic peripheral neuropathy[J]. Journal Modern Medicine Health, 2014, 30(12): 1814-1817.
- [2] 樊宁,杨胜茹,张强.急性脑梗死患者血 NSE、hs-CRP 和 D-二聚体联合检测的临床意义[J].现代检验医学杂志,2011,26(1):132-134.
Fan N, Yang SR, Zhang Q. Clinical significance of blood concentrations of neuron specific enlase, high sensitive C-reactive protein and D-Dimer in patient

with acute cerebral in farction[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2011, 26(1): 132-134.

- [3] 张磊.血清 NSE、Hcy、IGF-1 及细胞因子在小儿癫痫中的检测价值研究[J].中国医药指南,2014,12(28):217.
Zhang L. Value of detection serum NSE, Hcy, IGF-1 and cytokines in children with epilepsy[J]. Guide of China Medicine, 2014, 12(28): 217.
- [4] Tesfaye S, Boulton AJ, Dyck PJ, et al. Diabetic neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments [J]. Diabetes Care, 2010, 33(10): 2285-2293.
- [5] Liu F, Bao Y, Hu RM, et al. Screening and prevalence of periphearl neuropathy in type 2 diabetic ouepatient: a randomized multicentre survey in 12 city hospital of China[J]. Diabetes Metab Res Rev, 2010, 26(6): 481-489.
- [6] 贺曦,王进平,张敏,等.普罗布考对急性脑梗死患者神经功能变化及血清 S100 β 、NSE、hs-CRP 的影响[J].重庆医学,2014,43(30):4102-4104.
He X, Wang JP, Zhang M, et al. Probucol on nerve function changes in patients with acute cerebral infarction and the effect of serum S100 β , NSE, hs-CRP [J]. Chongqing Medicine, 2014, 43(30): 4102-4104.
- [7] 陈晓文,马红英,陈勇伟,等.2型糖尿病患者周围神经病变危险因素[J].中国糖尿病杂志,2014,22(12):1057-1059.
Chen XW, Ma HY, Chen YW, et al. Risk factors analysis of diabetic peripheral neuropathy in patients with type 2 diabetes [J]. Chinese Journal of Diabetes, 2014, 22(12): 1057-1059.
- [8] 陈静.血糖波动与糖尿病周围神经病变相关性研究[J].当代医学,2014,20(31):99-100.
Chen J. Study on the correlation between blood glucose variability and diabetic peripheral neuropathy [J]. Contemporary Medicine, 2014, 20(31): 99-100.