

## 南通地区健康人群血清 NSE 电化学发光法检测参考区间的调查<sup>\*</sup>

卢美红, 鞠少卿, 丛 辉, 杨曙梅, 祝文彩 (南通大学附属医院医学检验科, 江苏南通 226001)

**摘要:**目的 调查和建立南通地区表观健康人群神经元特异性烯醇化酶(neuron-specific enolase, NSE)的参考值区间。方法 选取2017年1月~2018年1月南通大学附属医院体检中心3 874例健康体检者作为研究对象, 其中男性2 767例, 女性1 107例, 通过问卷调查和体格检查排除神经系统、血液病、炎症、肿瘤等疾病, 采用罗氏cobase 411全自动电化学发光仪检测NSE水平。根据性别、年龄将受检者分组(男女各7组: <30岁, 30~39岁, 40~49岁, 50~59岁, 60~69岁, 70~79岁, >80岁), 对结果进行统计学分析, 建立相应的参考区间。分析性别、年龄分组后的组间差异是否有统计学意义; 将获得的参考区间与试剂盒提供的生物参考区间进行比较, 并进行参考区间的验证。结果 NSE水平呈正态分布, 男性血清NSE水平( $15.79 \pm 3.52$  ng/ml)明显高于女性( $13.79 \pm 3.04$  ng/ml), 差异有统计学意义( $t=3.102, P=0.037$ )。但独立样本 $t$ 检验进行各年龄组间两两比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。采用 $\bar{x} \pm 1.96s$ 确定参考区间, NSE参考区间为8.47~21.07 ng/ml, 男性为8.72~21.36 ng/ml, 女性为8.06~20.10 ng/ml, 对该研究建立的NSE参考区间进行验证符合标准。结论 初步建立了适合该地区表观健康人群的血清NSE参考区间。NSE的参考区间有性别差异, 根据不同性别建立的参考区间, 可为疾病的诊断和治疗提供准确的依据。

**关键词:**神经元特异性烯醇化酶; 年龄; 性别; 参考区间

中图分类号: R446.112 文献标志码: A 文章编号: 1671-7414(2018)04-059-04

doi: 10.3969/j.issn.1671-7414.2018.04.015

## Investigate of Serum NSE Reference Range of Healthy People in Nantong with Electrochemiluminescence

LU Mei-hong, JU Shao-qing, CONG Hui, YANG Shu-mei, ZHU Wen-cai (Department of Laboratory Medicine, the Affiliated Hospital of Nantong University, Jiangsu Nantong 226001, China)

**Abstract:** **Objective** To investigate and establish a reference range of neuron-specific enolase (NSE) in apparently healthy population in Nantong region. **Methods** A total of 3 874 healthy examinees from the medical examination center of the Affiliated Hospital of Nantong University were included in the study of which 2 767 were males and 1 107 were females. NSE was detected using a Roche Cobase 411 automatic electrochemiluminometer. There were classified according to gender and age (divided into 7 age groups for men and women: <30 years, 30~39 years, 40~49 years, 50~59 years, 60~69 years, 70~79 years, >80 years). The results were statistically analyzed and the corresponding reference intervals was established. Statistically significant differences between groups after gender and age were analyzed. Compared the reference interval obtained with the instrument manual biological reference interval. **Results** NSE levels were normally distributed. Here was a statistically significant difference in NSE levels between males and females ( $t=3.102, P=0.037$ ). There was no significant difference between the two age groups in the independent sample  $t$  test ( $P>0.05$ ). Determine the reference interval using  $\bar{x} \pm 1.96s$ , NSE reference interval 8.47~21.07 ng/ml, male NSE reference interval 8.72~21.36 ng/ml. Female NSE reference interval (8.06~20.10 ng/ml), and there was a difference with the reference interval provided by the manufacturer. Validation of reference intervals meets standards. **Conclusion** A preliminary set of serum NSE reference intervals suitable for apparently healthy people in the region was established. The reference range of NSE in healthy people in this region was related to gender, so it is possible to establish their own reference ranges according to different genders to provide an accurate basis for the diagnosis and treatment of diseases.

**Keywords:** neuron-specific enolase(NSE); age; gender; reference interval

神经元特异性烯醇化酶(neuron-specific enolase, NSE)是神经元和神经内分泌细胞所特有的

一种酸性蛋白酶, 是评价神经细胞损伤严重程度及判断预后的敏感指标<sup>[1,2]</sup>, 如今已证实 NSE 在神经

<sup>\*</sup> 基金项目: 江苏省“六大人才高峰”项目(WS-066); 南通市科技项目(MS12017008-1)。

作者简介: 卢美红(1975—), 女, 硕士, 副主任技师, 主要研究方向: 临床免疫学检验, E-mail: alu522@126.com。

通信作者: 祝文彩, 男, 主任技师, E-mail: 5840712620@qq.com。

内分泌细胞中含量较高,是神经内分泌肿瘤如小细胞肺癌的特异性标志。

在小细胞肺癌(small cell lung cancer, SCLC)早期诊断、病理分期、预后判断等方面具有重要意义<sup>[3~7]</sup>。有关NSE参考区间的分析较少,多数医院采用试剂说明书提供的参考范围为标准,忽略了不同国家、地区、年龄、性别等差异性的存在。本研究依据美国临床和实验室标准化研究院制定的参考区间指南,检测3 874例表观健康体检者NSE水平,探讨年龄、性别等因素对NSE水平的影响,初步建立本地的NSE参考区间,为临床正确诊断和治疗提供依据。

## 1 材料与方法

**1.1 研究对象** 从南通大学附属医院体检中心2017年1月~2018年1月的健康体检者中筛选出表观健康4 000例健康个体作为研究对象,通过问卷调查和体格检查,纳入标准为:①经过内科、外科、心电图、X线透视、B超检查无异常;②排除神经系统及血液病、炎症、肿瘤等疾病,③血细胞检测、生化指标结果正常。空腹12 h后静脉采血,3 000 r/min离心10 min后分离血清标本,剔除溶血、乳糜、黄疸标本后剩余3 874名(年龄 $52.30 \pm 14.80$ 岁),男性2 767名(年龄 $52.23 \pm 14.53$ 岁),女性1 107名(年龄 $52.48 \pm 15.38$ 岁)。标本在2 h内检测完。

**1.2 试剂与仪器** 罗氏cobase 411全自动电化学发光仪检测NSE水平,所有的试剂、质控品和校准品均为仪器配套产品。

**1.3 方法** 将受检者按性别分组,每组按年龄分7个年龄组: $<30$ 岁,30~39岁,40~49岁,50~59岁,60~69岁,70~79岁, $>80$ 岁。采用电化学发光法检测NSE水平。判断性别、年龄分组后的组间有无统计学差异。计算正常参考区间,将获得的参考区间与厂家试剂盒提供的参考区间进行阳性

率比较,同时对本研究建立的NSE参考区间进行验证。

**1.4 统计学分析** 使用SPSS 21.0统计软件进行统计数据处理。Kolmogorov-Smirnov检验判断数据是否服从正态分布,正态分布的数据采用均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,组间比较采用独立样本 $t$ 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。95%参考区间以 $\bar{x} \pm 1.96s$ 表示。

## 2 结果

**2.1 血清NSE水平分布** 见图1。SPSS 21.0统计软件对3 874例数值进行统计分析,总体均值为 $14.77 \pm 3.15$  ng/ml。k-S正态检验显示NSE检测结果呈正态分布( $Z = 2.44, P = 0.910$ )。

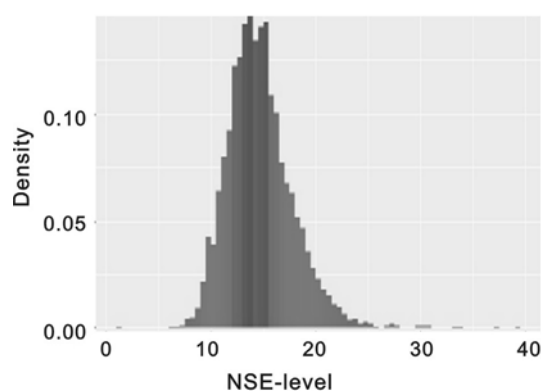


图1 血清NSE分布图

**2.2 NSE水平年龄、性别间的差异** 见表1,图2。健康人群的NSE水平在男女之间差异有统计学意义( $t = 3.102, P = 0.037$ ),男性( $15.79 \pm 3.52$  ng/ml)明显高于女性( $13.79 \pm 3.04$  ng/ml)。考虑年龄是否对NSE水平产生影响,按年龄对研究对象进行分组,采用独立样本 $t$ 检验将后一组与相邻前一组分别进行比较,结果显示不同年龄段之间NSE的检测结果差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。同一年龄段男、女间进行配对比较,差异均有统计学意义( $t = 1.971 \sim 5.215$ , 均 $P < 0.05$ )。

表1 表观健康人群血清NSE水平的比较( $\bar{x} \pm s$ )

年龄 (岁)	男性( $n = 2\,767$ )		女性( $n = 1\,107$ )		$t$	$P$
	$n$	$\bar{x} \pm s$ (ng/ml)	$n$	$\bar{x} \pm s$ (ng/ml)		
$<30$	187	$15.79 \pm 3.18$	67	$12.77 \pm 2.59$	5.215	0.017
30~39	417	$14.69 \pm 2.92$	209	$12.59 \pm 2.38$	5.011	0.029
40~49	716	$15.03 \pm 3.02$	267	$13.18 \pm 2.82$	3.243	0.035
50~59	685	$14.92 \pm 3.29$	227	$14.87 \pm 2.82$	2.143	0.042
60~69	402	$15.20 \pm 3.29$	177	$15.47 \pm 2.83$	1.971	0.049
70~79	275	$15.15 \pm 2.97$	98	$14.76 \pm 2.72$	2.974	0.036
$>80$	85	$16.15 \pm 3.78$	62	$16.49 \pm 3.42$	2.004	0.045

**2.3 NSE参考区间的建立** 根据美国临床实验室标准化协会(the Clinical and Laboratory Standards Institute, CLSI) C28-A3文件<sup>[8]</sup>,NSE数据呈

正态分布采用 $\bar{x} \pm 1.96s$ 计算95%分布范围确立参考区间,总体参考区间为8.47~21.07 ng/ml,因按性别分组后各组间NSE水平差异均有统计学

意义( $P<0.05$ ),所以需按性别建立参考区间。男性参考区间为8.72~21.36 ng/ml,女性参考区间

为8.06~20.10 ng/ml。

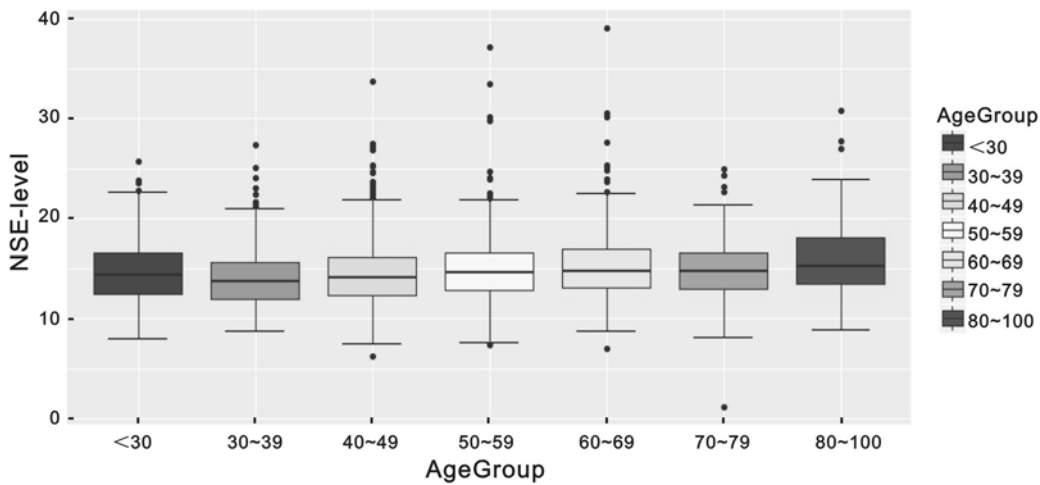


图2 血清NSE各年龄段分布图

2.4 不同参考区间阳性率比较 见表2。本地参考区间与厂家提供的参考区间存在差异,若以厂家提供的上限(16.30 ng/ml)为标准,3 874例正常健康研究对象中有1 020例诊断为异常,阳性率为26.3%,按照本研究得出的上限(21.07 ng/ml),NSE阳性为120例,阳性率为3.10%。明显低于厂家提供的参考值。可见厂家提供的参考区间不适合本地检测,易造成假阳性,给病人造成过度诊断和不必要的心理负担,相比之下本实验获得的参考区间更能代表本地正常NSE检测水平。

表2 不同参考区间阳性率比较

分组	n	本研究(>21.07 ng/ml)		厂家(>16.30 ng/ml)	
		例数	阳性率(%)	例数	阳性率(%)
男性	2 767	98	3.54	789	28.51
女性	1 107	22	1.99	231	20.87
总体	3 874	120	3.17	1 020	26.3

2.5 参考区间的验证方法 按照“中华人民共和国卫生行业标准 WS/T402-2012”中《临床实验室检验项目参考区间的制定》文件推荐方法进行验证<sup>[9]</sup>。选择2018年2~3月南通大学附属医院体检中心的20例健康体检者,所有标本均符合标准,测定血清NSE浓度。要求测定的20个数据,若超出参考区间的数低于2个(10%),则通过验证;结果显示20例健康人的NSE结果均在参考区间之内,本实验所建立的参考区间经过验证可以使用。

3 讨论 神经元特异性烯醇化酶(NSE)是烯醇化酶的一种同工酶,烯醇化酶是糖酵解过程中的限速酶,它是由 $\alpha$ 、 $\beta$ 、 $\gamma$ 三个亚基组成的二聚体,其中 $\gamma\gamma$ 、 $\alpha\gamma$ 组成的同工酶为神经元和神经内分泌细胞特有,故命名为NSE。当脑组织损伤时发生缺血

和坏死,NSE释放入血,血清NSE显著升高。NSE水平反映了脑组织损害的严重程度<sup>[10,11]</sup>。另外它在与神经内分泌组织起源有关的肿瘤中,特别是小细胞肺癌(SCLC)中有过量表达,引起血清中NSE明显升高,是小细胞肺癌(SCLC)敏感和特异的肿瘤标志物,并可用于鉴别诊断、监测小细胞肺癌放疗、化疗后的治疗效果<sup>[12~14]</sup>。参考区间(reference range)是临床判断是否健康的标准,目前实验室所用参考区间主要来源于试剂厂家说明书、《全国临床检验操作规程》、教科书等,然而由于种族、年龄、性别、地理位置等因素的影响,以及检测系统、检测方法、试剂来源的不同,导致检测结果不一致,因此实验室建立适合本地的参考区间,有利于疾病的明确诊断和有效的治疗。本研究严格筛选表观健康人群,选择的研究对象排除神经系统及血液病、炎症、肿瘤等会引起NSE升高的疾病,分离血清标本后又剔除溶血、乳糜、黄疸等影响NSE检测结果的标本,从而保证了NSE检测结果的准确性。考虑年龄分层对NSE水平的影响,将研究对象按年龄分7个年龄组,统计显示不同年龄段之间NSE检测结果的差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),与丁志勇<sup>[15]</sup>等发现成人NSE水平与年龄无关的结论相符,考虑性别分层对NSE水平的影响将研究对象分为男女两组,独立样本t检验统计显示,健康人群的NSE水平在男女之间差异有统计学意义,男性明显高于女性( $P<0.05$ ),可能与男性吸烟等生活习性有关。采用中间95%区间( $\bar{x}\pm 1.96s$ )作为参考区间,NSE参考区间8.47~21.07 ng/ml,男性NSE参考区间8.72~21.36 ng/ml,女性NSE参考区间8.06~20.10 ng/ml,与厂家提供的参考区间存在差异。若使用试剂盒

给出的参考范围则有 26.3% 的异常率,会造成过度诊断和过度干预,给病人造成不必要的心理负担和经济负担。另外通过参考区间的验证发现本参考区间适用于本地临床使用。本研究探讨了表观健康人群血清 NSE 的分布特征并初步建立了参考区间。NSE 在用于筛查神经内分泌肿瘤、神经系统损伤等疾病时需充分考虑性别因素,并结合临床症状诊断病情。由于研究数量的限制、个体生物学的差异、检测方法学的限制等,本研究仍存在局限性,今后的研究将着重于与其它地区 NSE 参考区间的比较和分析。

综上所述,本研究初步建立了适合本地区的 NSE 参考区间,确定性别相关性 NSE 正常参考区间,有助于降低 SCLC 诊断的假阳性,避免误诊。不同区域应该根据本地情况建立适合本地的参考区间,为临床肿瘤、神经系统损伤等疾病的诊断、治疗、监测提供准确的依据。

#### 参考文献:

- [1] Bharosay A, Bharosay VV, Saxena K, et al. Role of brain biomarker in predicting clinical outcome in hypertensive cerebrovascular ischemic stroke[J]. Indian J Clin Biochem, 2018, 33(2): 178-183.
- [2] Haque A, Polcyn R, Matzelle D, et al. New insights into the role of neuron-specific enolase in neuro-inflammation, neurodegeneration, and neuroprotection[J]. Brain Sci, 2018, 8(2): 33.
- [3] 李岸凤, 赵咏梅, 刘运秋. NSE 和 ProGRP 表达水平与小细胞肺癌病理分期的相关性研究[J]. 实用癌症杂志, 2018, 33(2): 177-180.  
Li AF, Zhao YM, Liu YQ. Correlation research of NSE and ProGRP level with different pathological stages of small cell lung cancer[J]. The Practical Journal of Cancer, 2018, 33(2): 177-180.
- [4] 乔潜林, 白新学, 刘海玉, 等. 脑脊液和血清中 PCT 与 NSE 及 CRP 检测在颅内感染诊断中的价值分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2017, 27(11): 2469-2472.  
Qiao QL, Bai XX, Liu HY, et al. Analysis of the value of cerebrospinal fluid and serum PCT, NSE and CRP detection in the diagnosis of intracranial infection[J]. Chinese Journal of Nosocomiol, 2017, 27(11): 2469-2472.
- [5] 赵车冬, 闫玉珠, 吴文婧, 等. 血清 CEA, CYFRA21-1, NSE 水平在肺癌诊断与分型中的应用价值[J]. 现代检验医学杂志, 2016, 31(6): 59-61, 65.  
Zhao CD, Yan YZ, Wu WJ, et al. Application value of serum CEA, CYFRA21-1 and NSE levels in the diagnosis and typing of lung cancer[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2016, 31(6): 59-61, 65.
- [6] 杨银忠, 张建英, 程文霞, 等. 血液 HSP90a, CEA, NSE, CYFRA21-1 及 SCCA 联合检测对肺癌的诊断价值研究[J]. 中国现代医学杂志, 2017, 27(12): 60-64.  
Yang YZ, Zhang JY, Cheng WX, et al. Value of blood HSP90a, CEA, NSE, CYFRA21-1 and SCCA in diagnosis lung cancer[J]. Chinese Journal of Modern Medicine, 2017, 27(12): 60-64.
- [7] 何正, 罗世翊, 魏玲, 等. CEA, NSE, CA125, CYFRA21-1 在肺癌中的检测及意义[J]. 系统医学, 2017, 2(7): 7-9.  
He Z, Luo SY, Wei L, et al. Test and significance of CEA, NSE, CA125, CYFRA21-1 in lung cancer[J]. System Medicine, 2017, 2(7): 7-9.
- [8] Clinical and Laboratory Standards Institute. CLSI C28-A3. Defining, establishing, and verifying reference intervals in the clinical laboratory[S]. Wayne: PA, CLSI C28-A3, 2008.
- [9] 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会. WS/T402-2012 临床实验室检验项目参考区间的制定[S]. 北京: 中国标准出版社, 2012.  
National Health and Family Planning Commission of the People's Republic of China. WS/T402-2012 Define and determine the reference intervals in clinical laboratory[S]. Beijing: China Standard Press, 2012.
- [10] 何建平, 王小艳, 梁志乐. 缺血性脑卒中血清神经元特异性烯醇化酶的变化及其意义[J]. 实用医学杂志, 2017, 33(4): 612-615.  
He JP, Wang XY, Liang ZL. Changes of serum neuron-specific enolase in ischemic stroke and its significance[J]. The Journal of Practical Medicine, 2017, 33(4): 612-615.
- [11] 李玉艳, 梁琳琳, 刘晓勇. 颅脑损伤患者脑脊液和血清神经元特异性烯醇化酶及髓鞘碱性蛋白水平变化及临床意义[J]. 国际检验医学杂志, 2017, 38(10): 1338-1340.  
Li YY, Liang LL, Liu XY. Changes and clinical significance of serum and cerebrospinal fluid NSE and MBP in patients with craniocerebral injury[J]. International Journal of Laboratory Medicine, 2017, 38(10): 1338-1340.
- [12] Liu L, Teng J, Zhang L, et al. The combination of the tumor markers suggests the histological diagnosis of lung cancer[J]. Biomed Res Int, 2017, 2017: 2013989.
- [13] Huang L, Zhou JG, Yao WX, et al. Systematic review and meta-analysis of the efficacy of serum neuron-specific enolase for early small cell lung cancer screening[J]. Oncotarget, 2017, 8(38): 64358-64372.
- [14] Volaric D, Flego V, Bauhar G, et al. Diagnostic value of tumour markers in pleural effusions[J]. Biochem Med (Zagreb), 2018, 28(1): 010706.
- [15] 丁志勇, 谢奇朋, 陈翔, 等. 儿童和成人血清神经元特异性烯醇化酶正常值的比较研究[J]. 实用医学杂志, 2010, 26(24): 4518-4520.  
Ding ZY, Xie QP, Chen X, et al. Comparison of the normal value of neuro-specific enolase in sera between children and adults[J]. The Journal of Practical Medicine, 2010, 26(24): 4518-4520.

收稿日期: 2018-04-23

修回日期: 2018-06-21