NSE 和 NGF 在颅脑损伤后血清中含量变化及临床意义

樊新建[1] 雷 鹏[2△]

(1 第四军医大学 陕西 西安 710032；2 兰州军区总医院 甘肃 兰州 730050)

摘要：创伤性颅脑损伤后外周血清中神经元特异性烯醇化酶(NSE)和神经生长因子(NGF)含量呈动态变化，在颅脑损伤（尤其是重型颅脑损伤）早期即可出现表达增加，其中 NSE 含量与颅脑损伤程度呈正相关，而 NGF 在颅脑损伤后的神经修复、再生和神经元保护等机制中起重要作用，其在血清中含量变化的临床意义明显不同。两者在血清中含量变化对于颅脑损伤后病情、治疗及预后评估有重要的作用，是颅脑损伤后评估病情、进行治疗的重要指标，因此监测血清中 NSE 及 NGF 的变化，可以为更准确判断病情、评估预后，并为临床治疗提供依据。本文就其在颅脑损伤患者血清中的含量变化及临床意义作以简要综述。

关键词：颅脑损伤；神经元特异性烯醇化酶；神经生长因子

中图分类号：R641 文献标识码：A 文章编号：1673-6273（2011）06-1191-03

Dynamic changes of neuron-specific enolase and nerver growth factor in the peripheral serum after brain injury

FAN Xin-jian[1], LEI Peng[2△]

(1 The Fourth Military Medical University, Xi'an 710032, China; 2 Lanzhou General Military Hospital of PLA, Lanzhou, 730050, China)

ABSTRACT: The concentration of serum neuron-specific enolase (NSE) and nerve growth factor (NGF) shows dynamic change during the development of brain injury, which expresses excessive during the early statge of TBI. The concentration of NSE has been confirmed to be positively correlated with the level of brain injury. NGF plays important roles for neuron-repair, regeneration and neuronal protection mechanisms. Consenquently, morniting the change of concentration of NSE and NGF plays important rols for TBI's treatment, which providing useful evidence and information for assessing patients' condition and prognosis, therefore feedback for the clinical treatment. This paper is to disscuss the clinical application of moniting the serum concentration of NGF and NSE during the clinical management of TBI.

Key words: traumatic brain injury; neuron-specific enolase; nerve growth factor

Chinese Library Classification(CLC): R641 Document code: A

Article ID:1673-6273(2011)06-1191-03

创伤性颅脑损伤（traumatic brain injury,TBI）占全身创伤发生率的第二位，已成为发达国家儿童和青年人死亡的首要原因。因此对于颅脑损伤的研究也在逐渐深入，由宏观解剖至微观细胞逐步深入，其中对于细胞因子在颅脑损伤中的作用的研究正在进一步深入。细胞因子是指活细胞产生的一组异源性多肽或者蛋白类物质，虽在体液中仅以 pg 或者 ng/ml 计量，但是却有很强的生物活性，对于细胞的增殖、分化和其他功能有明显作用。细胞因子种类多，各种因子在颅脑创伤后可发挥不同作用，其作用方式一般有三种：自分泌、旁分泌和内分泌，在颅脑损伤后可检测到细胞因子产物的产生。其中神经生长因子（nerver growth factor NGF）及神经元特异性烯醇化酶（neuron-specific enolase NSE）在颅脑损伤，尤其是重型颅脑损伤后表达明显上调，其在外周血中含量变化有着重要的临床意义。现就颅脑损伤后神经生长因子（NGF）及神经元特异性烯醇化酶（NSE）的变化规律及其临床意义加以总结。

1 神经元特异性烯醇化酶（NSE）

作者简介：樊新建（1977-），男，主治医师，硕士研究生，研究方向：创伤性颅脑损伤。

电话：15117201280，Email：Dr.fanxinjian@gmail.com

△通讯作者：雷鹏 教授，主任医师，lEmail：leipp2003@yahoa.com.cn

(收稿日期：2010-11-06 接受日期：2010-11-30)

1.1 NSE 的生物特性

神经元特异性烯醇化酶（NSE）是烯醇化酶的二聚体同工酶，因其特异性地存在于神经元和神经内分泌细胞中，因此命名为神经元特异性烯醇化酶（NSE），NSE 与其它酶类不同，它不与细胞内肌动蛋白结合，因而可以轻易释放出来。NSE 本身是一种大分子物质，理化性质稳定，易于检测，在免疫特征上，各型之间无免疫交叉，免疫学特征各不相同，且其具有独立的基因编码，这些特征在临床上应用免疫组化技术检测 NSE 具有重要的意义。在神经系统中各部分 NSE 的含量各不相同[1,2]，NSE 在脑组织中含量最多，约占人脑皮层烯醇化酶的 40%～65%，但其在正常体液中含量甚微。总体来说，NSE 在中枢神经系统含量明显大于周围神经系统，因此被用于中枢神经系统疾病的诊断和预后评估。

1.2 NSE 在颅脑损伤后的血清表达变化

当颅脑损伤，尤其是重型颅脑损伤时，大量神经元细胞受到创伤损坏时，NSE 立即被释放至细胞外，通过受损的血脑屏障进入血液循环，导致外周血清中 NSE 水平升高[1,2]。颅脑损伤越重，死亡崩解的神经元越多，血清中 NSE 的含量就越高，与颅脑损伤严重程度呈正相关。因此用外周血清中 NSE 含量来判断患者脑组织损伤程度敏感度和特异度都较高。Herrmann[2]等证实血清中 NSE 含量与 CT 扫描显示的脑损伤的范围成正

© 1994-2011 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

相关，Fridriksson 等通过临床体检、GCS 评分、头颅 CT 扫描和血清 NSE 检测四种方法对儿童严重颅[1]脑损伤具有高的灵敏度和特异性。Mckeating 等证实血清中 NSE 浓度越高，预后越差。实验表明颅脑损伤患者血清 NSE 在早期（伤后 1 小时）一般外周血清中的 NSE 含量在伤后半小时后即可检测出升高，约 24～48 小时内达到高峰，随后缓慢呈现递减趋势，但仍然维持高水平，这与颅脑损伤后的继发性损害相关。监测血清中 NSE 水平，并结合临床表现、受损部位等指标，能为我们对颅脑损伤病情判断、预后评估及指导治疗提供有效的客观依据。

2 神经生长因子（NGF）

2.1 NGF 的基本生物特性

神经生长因子（NGF）是 1952 年由 Levi-Montaici 和 Hamburg 最先发现的细胞生长调节因子，其在神经系统中起着重要的作用，是交感神经元、躯体感觉神经元及中枢部分胆碱能神经元的生长、发育、存活、维持功能所必需的营养因子[3]，研究表明 NGF 可影响神经元的发育、分化过程并参与神经元损伤后的修复和再生。NGF 对神经修复的机制通过与受体结合，提供受体介导的内吞机制产生内在化，形成由轴膜包绕、含有 NGF 并保持其生物活性的小泡，经轴突沿微管逆行到胞体，经第二信使体系的转导，引发一系列反应，对靶细胞的基因表达进行调控而发挥其生物效应[4]。NGF 受体有两大类，一类是高亲和力受体，由原癌基因 -Trk 家族编码的酪氨酸激酶，主要功能受体为酪氨酸激酶 A（TrkA）。另一类为低亲和力受体为 P75-NGFR[5]，可和神经生长因子家族成员结合，调节酪氨酸激酶活性，增加 NGF 与 TrkA 的结合率。当 TrkA 与 NGF 结合后可激活酪氨酸激酶信号转导系统，从而启动细胞活性，产生生物效应。NGF 在生理情况下能够促进神经元的发育和成熟，在病理状态下能够保护神经元避免损伤[6]，提高存活率，是及其受体在颅脑损伤后中枢神经系统修复中起着重要的作用[7,8]。

2.2 NGF 的生物活性

NGF 的生物活性分为两种[9]：一是使神经细胞存活率增高的活性；二是促进神经细胞突起伸长的活性。具体表现在：(1)、可以促进发育中神经细胞分化和成熟，维持交感神经元的正常功能；(2)、可以诱导神经元突起向 NGF 浓度高的方向生长[10]，决定神经纤维生长的方向，具有趋化性，表现在胞体细胞器增大，酶合成活性增加；(3)、可以促进神经细胞内 Ca^{+} 向细胞外释放；(4)、可以影响免疫系统的肥大细胞、巨噬细胞及胸腺细胞的功能；(5)、可以促进创口修复的组织细胞反应，促进创口愈合；(6)、促进神经系统损伤后神经再生[11,12]。NGF 的效应均由其受体介导，NGF 受体属于酪氨酸蛋白激酶型受体，其最大特点是其本身具有酪氨酸蛋白激酶活性，通过此酶直接控制蛋白质磷酸化，进而产生生物效应。NGF 与效应细胞的膜受体结合，形成复合体，具有以下信号转异功能：①、参与效应细胞结构蛋白构成及其稳定性调节；②、诱导和增加结构蛋白和部分功能蛋白如递质合成酶的合成；③、调控效应细胞蛋白质磷酸化和基质的表达，以上这些作用构成了 NGF 保护神经元和促进轴突再生的基础。

2.3 NGF 在颅脑损伤后表达及应用

颅脑损伤早期内源性 NGF 会明显增加。Liam[13]等人发现颅脑损伤后 NGF 能在 20min 内把一氧化氮合酶活性减低到 60%，3h 内维持在 50%左右。作为对颅脑损伤的一种自我保护调节反应，脑损伤后内源性 NGF 表达增加，但表达增加的时程很短，且表达水平有限，难以对受损神经元起到全面而持久的保护作用。因此如何提供合适的微环境来促进 CNS 修复成为临床上治疗创伤性颅脑损伤的新途径[14]。目前主要包括：①、药物治疗使内源性 NGF 浓度增加，进一步提高 NGF 的利用率；②、将外源性 NGF 灌入神经元，可以通过直接和间接两种途径：一是将纯化的 NGF 直接注入神经细胞周围，或是将 NGF 与具有缓释功能的多聚体或微粒结合后植入，使受损部位在一定时期内具有 NGF 的生物效应；二是载体介导通过血脑屏障载入的间接方式，将 NGF 及其抗体与转铁蛋白结合，由于 CNS 血管壁富含转铁蛋白受体，所以可以将 NGF 更多的聚集于 CNS；③、将正常情况下能合成 NGF 的生成细胞或经过基因修饰能合成或分泌大量 NGF 的细胞移植于受损的 CNS；④、NGF 的基因治疗，包括两种方法：一是在体外将 NGF 基因导入细胞内，再将这种基因修饰过的细胞回输患者体内，使带有外源性 NGF 基因的细胞在体内表达，从而达到治疗目的；另一种是将外源性基因直接导入人体内有关组织器官，使其进入相应的细胞并进行表达。

3 NSE 和 NGF 两者在颅脑损伤后的相关性

研究表明，在颅脑损伤，尤其在重型颅脑损伤中，中枢神经系统可产生神经元特异性烯醇化酶（NSE）和神经生长因子（NGF）及其受体表达上调，但其在损伤后的临床意义不同。血清 NSE 升高直接反应脑损害存在，其血清中浓度与脑损伤程度呈正相关，NGF 的增加越明显其颅脑损伤的程度越轻，其预后越好，相反 NSE 与颅脑损伤程度及其预后呈正相关。Chiaretti [15] 等人研究儿童颅脑损伤时发现 NSE 和 NGF 伤后 24～48 小时达到高峰，可以肯定其表达上调与颅脑损伤相关。并且在伤后早期 NGF 增加越明显、NSE 增加越少其神经预后越好，相反，在伤后早期 NGF 增加越小、NSE 增加越明显其神经预后越好。

4 问题与展望

在创伤性颅脑损伤早期，NSE 和 NGF 都通过各自生成机制相应性增加，并且其增加程度和其颅脑损伤程度相关，因此两者可以作为评個颅脑损伤伤情及其预后的指标。目前在临床治疗中对血清中 NSE 含量动态监测可以为病情判断和治疗效果作出明确参照，但伤后 NSE 表达与相对应的颅脑创伤分级及预后还未形成明确的量化指标，这就要求我们更进一步的研究和探索。而 NGF 作为一种外伤后神经保护因子，可以促进轴突定向性再生，增加乙酰胆碱表达，改善胆碱能神经元功能，提高脑灌注，从而改善脑功能[17]。但脑损伤后内源性 NGF 表达水平有限，并且表达增加的时程很短，因此外源性 NGF 治疗对于颅脑创伤的临床救治提供了新的途径。可是由于其属于大分子物质，不能通过血脑屏障，因此如何使外源性的 NGF 到达脑内靶区或者促进内源性 NGF 合成和释放是目前亟待解决的重点。虽然目前针对于外源性 NGF 的应用已经有了初步的探索，包括目前的经鼻腔和眼部脑靶向给药、肌肉注射、受体介导转

© 1994-2011 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

运治疗、基因工程方法、小分子脂溶性类神经生长因子样物质替代治疗及甘露醇开放血 - 脑屏障静脉给药等方法，但对于 NGF 的临床安全用量、联合用药及如何减少副作用等尚需进一步研究。因此积极而有效地进一步开展对 NSE 及 NGF 等细胞因子方面的基础和临床研究，对于颅脑损伤的治疗，促进大脑功能恢复有着重要的意义。

参 考 文 献 (Reference)

[1] Oksanen T, Tiainen M, Skrifvars MB, et al. Predictive power of serum NSE and OHCA score regarding 6-month neurologic outcome after of hospital ventricular fibrillation and therapeutichypothermia[J]. Resuscitation, 2009,80:165-170

[2] Marquardt G, Setzer M, Szelenyia, et al. Prognostic relevance of serial S100b and NSE serum measurements in patients with spinal intradural lesions[J]. Neurol Res, 2009,31:265-269

[3] Savignat M, De Doncker L, Vodouhe C, et al. Rat nerve regenerration with the use of a polymeric membrane loaded with NGF[J]. Dent Res, 2007,86(11):1051-1056

[4] Cui Q.actions of neurotrophic factors and their singling pathways in neuronal survival and axonal regeneration [M]. Neurobiol, 2006: 155-179

[5] Zhang S, zhang Q, zhang J H, et al. NgR acts as an inhibitor to axonal regeneration in adults [J]. Front Biosc, 2008,1(13):2030-2040

[6] Jin Y, Ziemba KS, Smith GM. Axon growth across a lesion site along a preformed guidance pathway in the brain [J]. Neurol, 2008, 210(2): 521-530

[7] Couillard-Desppres S, Finkl R, Winner B, et al. In vivo optical imaging of neurons in the intact brain [J]. Imaging, 2008,7(1):28-34

[8] 隋龙，宋锦宁.神经生长因子对颅脑损伤的保护作用[J].中国微侵袭神经外科,2009,14(7):325-328
Sui Long, Song Jinning. Nerve growth factor on brain injury [J]. Chinese Journal of Minimally Invasive Neurosurgery, 2009,14 (7): 325-328

[9] Tarsa L, Balkowiec. Nerve growth factor regulates synaptophysin expression in developing trigeminal ganglion neurons in vitro [J]. Neuropeptides, 2009,43:47-52

[10] Mahesh CD, Ravi VB. Differentiation between the effect of anisotropic and nerve growth factor presenting scaffolds on nerve regeneration across long peripheral nerve gaps[J]. Biomaterials, 2008, 29(1):33-46

[11] Winner B, Couillard-Despres S Geyer M, et al. Dopaminergic lesion enhances growth factor-induced striatal neuroblast migration [J]. Neurosurgy Enurol, 2008,67:105-116

[12] Collin T, Arvidsson A, Kokaia Z, Lindvall O. Quantitative analysis of the generation of different striatal neuronal subtypes in the adult brain following excitotoxic injury[J]. Neurol, 2005,195:71-80

[13] Lima JE, Takaganayul OM, letite JP, et al. Use of neuron-specific enolase for assessing the sevrity and outcome in paitients with neurological disorders [J]. Epilepsia, 2004,37(5):19-26

[14] Chiaretti A, Antonellai A, Genovese O, et al. Intraventricular nerve growth factor infusion improves cerebral blood flow and stimulates doublecortin expression in two infants with hypoxic-ischemic brain injury [J]. Neurol Res, 2008,30(3):223-228

[15] Chiaretti A, Antonellai A, Genovese O, et al. Nerve growth fctor and doublecortin expression correlates with improved outcome in children with severe traumatic brain injury [J]. Trauma, 2008,65(1):80-85

[16] Itoh T, Satou T, Nishida S, et al. Immature and mature neurons coexist among glial scars after rat traumatic brain injury [J]. Neurol Res, 2007,29:734-742

[17] Chiaretti A, Antonellai A, Genovese O, et al. Intraventricular nerve growth factor infusion improves cerebral blood flow and stimulates doublecortin expression in two infants with hypoxic-ischemic brain injury [J]. Neurol Res, 2008,30(3):223-228

更正声明

何丽，肖扬，蒋祖军同志发表在现代生物医学进展,2010，10 (22)：4295-4297 页的论文“星型奴卡菌感染两例并文献复习”因编辑工作失误，其作者与通讯作者简介需更正如下：

作者简介：何丽 (1986-5)，广州中医药大学，硕士研究生

通讯作者：肖扬，广州军区总医院，血液科主任，tel:020-36653562,Email;jdxiao111@163.com

特此更正，并向作者，通讯作者及广大读者致歉！

编辑部

© 1994-2011 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net