

• 临床检验研究论著 •

# 高原短期暴露人群返回低海拔区后神经元特异性烯醇化酶的脱适应改变<sup>\*</sup>

杨磊<sup>1</sup>, 杨有利<sup>1</sup>, 石自福<sup>2</sup>, 周其全<sup>3△</sup>, 张友<sup>1</sup>, 闫正平<sup>1</sup>

(1. 中国人民解放军第十医院检验科, 甘肃武威 733000; 2. 中国人民解放军 68303 部队医院, 甘肃武威 733003; 3. 第三军医大学高原军事医学系高原疾病学教研室, 重庆 400038)

**摘要:**目的 了解高原短期暴露人群返回低海拔地区后脱适应期神经元特异性烯醇化酶(NSE)的变化。方法 对参加高原(海拔 3 700 m 以上)军事任务 116 d 后返回平原的 613 名官兵(设为观察组)和未上高原的 140 名官兵(设为对照组)在返回后的第 2 天/第 15 天和第 30 天分别采取清晨空腹静脉血, 采用放射免疫法分析其血清中 NSE 浓度。结果 高原短期暴露人群, 血清 NSE 呈先升高后下降趋势。返回平原后第 2 天, 观察组血清 NSE 显著高于平原对照组, 差异有统计学意义( $P<0.05$ ); 返回平原后第 15 天, 观察组血清 NSE 水平显著高于返回后第 2 天时的 NSE 浓度和对照组 NSE 浓度, 差异有统计学意义( $P<0.05$ ); 返回平原后第 30 天, 观察组血清 NSE 浓度进一步降低。NSE 异常率变化趋势与 NSE 浓度变化趋势相符。结论 高原短期暴露人群返回平原初期 NSE 水平急剧升高, 随着时间延长有所降低, 需高度关注和加强防护, 防止高原脱适应症及相关并发症的发生。

**关键词:**高原脱适应; 神经元特异性烯醇化酶; 缺氧; 急性脑损伤; 特异性标志物

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2014.12.014

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2014)12-1555-03

## Deadaptation change of neuron-specific enolase after return to low altitude regions after short-term exposure to high altitude<sup>\*</sup>

Yang Lei<sup>1</sup>, Yang Youli<sup>1</sup>, Shi Zifu<sup>2</sup>, Zhou Qiquan<sup>3△</sup>, Zhang You<sup>1</sup>, Yan Zhengping<sup>1</sup>

(1. Department of Clinic Laboratory, the Tenth Hospital of PLA, Wuwei, Gansu 733000, China; 2. 68303 Hospital of PLA, Wuwei, Gansu 733003, China; 3. Department of High Altitude Diseases, College of High Altitude Military Medicine, the Third Military Medical University, Chongqing 400038, China)

**Abstract:** **Objective** To investigate the changes of neuron-specific enolase (NSE) during adjustment period of people returning to low-altitude areas after short-term exposure to high altitude. **Methods** Serum NSE concentrations were determined by radioimmunoassay. Fasting blood samples were collected in the 2nd, 15th and 30th day from 613 soldiers who returned to low-altitude areas after 116-days of stay at plateau (observation group), and 140 soldiers without that transfusion (control group). **Results** In observation group, serum NSE levels firstly increased and then decreased. At the 2nd day returning to low-altitude areas, serum NSE concentration in observation group was significantly higher than control group ( $P<0.05$ ). Serum NSE level of observation group, detected at the 15th day, was statistically higher than levels detected at the 2nd day level of control group ( $P<0.05$ ). Serum NSE level of observation group, detected at the 30th day, was significantly lower than levels detected at the 2nd and 15th day, as well as that of control group ( $P<0.05$ ). Tendency of unusual rate of NSE was in accord with changing trend of NSE level. **Conclusion** Short-term exposure to plateau may could cause changes of serum NSE level, which should be paid for more attention to avoid deadaptation symptoms and related complications.

**Key words:** high altitude deadaptation; neuron-specific enolase; hypoxia; acute brain injury; specific markers

神经元特异性烯醇化酶(NSE)是反映脑神经细胞损伤的特异性标志物<sup>[1]</sup>。它对判断脑损伤的程度、部位及预后评估有重要意义, 并且还是肿瘤的敏感和特异性标志物<sup>[2-4]</sup>。长期生活在平原的人群进入高原后, 机体会在这一特殊环境下发生各种调节性变化, 以适应低压、缺氧的环境, 当他们重返平原富氧环境时, 机体会再次发生一系列调节反应, 适应低海拔环境, 从而出现嗜睡、疲倦、无力、胸闷、头昏等症状, 即所谓“脱适应反应”<sup>[5]</sup>。国内外至今鲜有对高原暴露人群返平原后 NSE 变化的相关研究。为此, 本研究对 2010 年参加短期高原军事任务后返回低海拔地区的某部官兵进行 NSE 的检测, 旨在探讨短期高原暴露后返回平原后 NSE 的脱适应变化, 现报道如下。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 对某部参加高原军事任务的 613 名官兵(观察组)和未到高原的 140 名官兵进行血清学检查。纳入研究的均为男性, 年龄 18~35 岁, 平均(19.6±3.8)岁。部队进驻高度平均海拔 3 700 m, 在高原居住时间为 116 d。在返回平原后第 2、15、30 天清晨起床后空腹采血, 3 次采血分别获得静脉血标本 522、613、582 份。以 140 名未到高原执行任务的健康官兵作为对照组。

**1.2 方法** 取清晨空腹静脉血 3 mL, 3 500 r/min 4 ℃ 离心(离心半径 15 cm), 使用 XH-6020 全自动免疫计数仪以及北京北方生物研究所生产的配套试剂盒, 严格按试剂盒说明书操

<sup>\*</sup> 基金项目: 国家科技支撑计划课题资助项目(2009BAI85B03); 军队保健专项课题资助项目(2013BJZ032)。 作者简介: 杨磊, 男, 初级检验师, 主要从事高原脱适应症诊断治疗的相关研究。 △ 通讯作者, E-mail: Zhouqq9918@163.com。

作,由专人检测。NSE 正常范围为:0~13 ng/mL。

**1.3 统计学处理** 所有实验数据采用 SPSS18.0 软件包进行统计学处理,数据以  $\bar{x} \pm s$  表示,两组间比较采用两独立样本  $t$  检验,相关性分析采用 Pearson 相关分析,以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

2 结 果

**2.1 返平原后不同时间血清 NSE 检测结果动态观察** 返回平原后第 2 天检测,观察组血清 NSE 显著高于对照组,差异有

统计学意义( $P < 0.05$ );返回平原后第 15 天检测,观察组血清 NSE 水平显著高于返回后第 2 天和对照组检测结果,且差异有统计学意义( $P < 0.05$ );返回平原第 30 天,血清 NSE 均低于返回平原第 2 天、第 15 天和对照组检测结果,且较返回平原第 2、15 天差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 1。

**2.2 返平原后不同时间血清 NSE 异常率动态观察** 对照组与观察组返回平原第 2、15、30 天 NSE 异常率分别为 10.00%、24.18%、44.05%、6.41%,同样呈先上升后下降趋势。见表 1。

表 1 返平原后不同时间血清 NSE 水平检测结果及异常率动态比较

| 组别         | NSE      |                                 | 异常 NSE   |                                 | 异常率(%)              |
|------------|----------|---------------------------------|----------|---------------------------------|---------------------|
|            | <i>n</i> | 浓度( $\bar{x} \pm s$ , ng/mL)    | <i>n</i> | 浓度( $\bar{x} \pm s$ , ng/mL)    |                     |
| 对照组        | 140      | 6.27 $\pm$ 5.57                 | 14       | 19.75 $\pm$ 6.27                | 10.00               |
| 观察组        |          |                                 |          |                                 |                     |
| 返回平原第 2 天  | 521      | 10.61 $\pm$ 13.05 <sup>a</sup>  | 126      | 25.64 $\pm$ 19.44 <sup>a</sup>  | 24.18 <sup>a</sup>  |
| 返回平原第 15 天 | 613      | 15.77 $\pm$ 14.57 <sup>ab</sup> | 270      | 26.48 $\pm$ 16.27 <sup>ab</sup> | 44.05 <sup>ab</sup> |
| 返回平原第 30 天 | 577      | 4.74 $\pm$ 4.89 <sup>bc</sup>   | 37       | 19.94 $\pm$ 6.12 <sup>bc</sup>  | 6.41 <sup>bc</sup>  |

<sup>a</sup>:  $P < 0.05$ , 与对照组比较; <sup>b</sup>:  $P < 0.05$ , 与返回平原第 2 天比较; <sup>c</sup>:  $P < 0.05$ , 与返回平原第 15 天比较。

3 讨 论

NSE 是糖酵解途径的关键酶之一,其特异性存在于神经元、神经内分泌细胞和少突胶质细胞内。神经元对缺血缺氧最为敏感,当缺血缺血性脑损害发生后,神经元的坏死及神经末鞘的崩解,使细胞质中的 NSE 从神经元中“漏出”,透过血脑屏障进入脑脊液和血液。血清 NSE 作为敏感的病理学标志蛋白以及中枢神经系统损伤时的定量指标正逐渐被重视,被认为是神经元损伤的重要标志物<sup>[6]</sup>。在脑卒中、脑出血中 NSE 可反映脑损伤的程度,脑损伤的程度和 NSE 的水平呈正相关。除了脑部器质性病变等造成的 NSE 释放,外部环境变化导致的缺氧等因素也会引起 NSE 水平的改变。

高原地区由于其特殊的低压、缺氧环境,使得机体动脉血氧分压降低,而当血氧饱和度降低到一定程度,即可引起各器官组织供氧不足,进而出现缺氧症状。杨生岳等<sup>[7]</sup>对高原地区肺性脑病患者进行研究,结果显示血清 NSE 水平的变化能反映其病情严重程度,即缺氧和 CO<sub>2</sub> 潴留导致的脑损伤越严重,血清 NSE 水平的升高越明显<sup>[8-9]</sup>。世居或久居高原人群往往其机体已耐受这种特殊环境,而平原人群初到高原,由于大气中的含氧量和氧分压降低,机体对低氧环境耐受性降低,短期难以适应而造成缺氧等一系列高原反应。有研究表明,高原移居者在高原低氧环境条件下暴露一段时间后脑功能和运动能力均遭受到不同程度的损害,主要表现在智力和记忆功能,尤其是瞬时记忆和短时记忆功能受损严重,认知能力降低,反应、判断能力迟钝,精细操作能力丧失,运动不能持久,运动能力明显降低<sup>[10]</sup>。高原短期暴露人群有可能在未出现明显的器质性病变或神经精神症状的情况下,依然有脑神经细胞不同程度的损伤,表现为血清 NSE 水平升高,而在返回平原脱离缺氧环境后,理论上由缺氧直接造成的脑神经损伤将终止。但本研究对部分高原短期暴露返回平原后人群不同时间进行血清 NSE 的检测,发现其血清 NSE 水平及异常率均明显高于平原区的对照人群,并且短期内急剧升高,在返回平原 15 天左右达到峰值,之后随时间延长逐渐下降。高原脱适应期身体各项血液学指标和氧自由基均有较为明显的变化,且恢复较慢<sup>[11-12]</sup>。本研究表明高原短期暴露人群的血清 NSE 水平也存在脱适应改

变,提示应该密切关注这一特定时期内血清 NSE 的变化情况,避免发生更严重的脑损伤,必要时可进行适当药物干预<sup>[13]</sup>。

综上所述,平原人由高原返回平原后存在血清 NSE 脱适应改变,这种改变预示着高原短期暴露人群返回平原后可能仍存在有脑损伤,不利于机体的快速恢复,提示应当注意人群从高原撤回后一段时间内应注意保护脑功能,适当补充神经营养剂如维生素 E、神经生长因子等<sup>[14]</sup>,减少脑细胞和脑功能损伤风险。而高原移居人群从高原返回平原后如何尽快脱离脱适应期,使这些损伤减低到最低限度,仍是目前研究的主要课题。

参考文献

[1] 王兴河,秦梅,樊绍曾,等. 大鼠缺氧缺血性脑损伤时血液和脑脊液中 S-100、CK-BB、NSE、MBP 水平变化的研究[J]. 中华儿科杂志,1999,37(11):670-672.

[2] 钟惠霞,邓兆享. 疏血通对急性脑梗死患者血清 NSE 和 hs-CRP 的影响及临床意义[J]. 检验医学与临床,2013,10(2):153-154.

[3] Tang D,Wang M,Sui A,et al. Prospective validation of quantitative NSE mRNA in pleural fluid of non-small cell lung cancer patients[J]. Med Oncol,2013,30(4):699-705.

[4] 张毅敏,夏文进,毛彩萍,等. 血清标志物 CYFRA21-1、NSE、CEA、CA19-9、CA125、SCC 联合检测在肺癌诊断中的应用价值[J]. 中国癌症杂志,2008,18(4):306-309.

[5] 周其全,杨生岳,袁振才,等. 高原移居人群返回平原后高原脱适应症的诊断标准:多中心,随机对照研究[J]. 解放军医学杂志,2012,37(2):146-155.

[6] 吴波,顾国龙. 神经元特异性烯醇化酶的临床研究进展[J]. 医学综述 2010,16(19):2912-2915.

[7] 杨生岳,冯恩志,闫自强,等. 高原地区肺性脑病患者血清 NSE 和 S-100β 蛋白水平变化及与病情的关系[J]. 中华肺部疾病杂志,2012,5(4):318-322.

[8] 范永桥. 新生儿缺血缺氧性脑病 6-keto-PGF1α、NSE 检测的临床意义[J]. 中华全科医学,2012,9(12):1952-1953.

[9] 龚玉芳,黄宏远,潘正柏. 血液内神经特异性烯醇化酶在缺血缺氧性脑病中的临床意义[J]. 实用医学杂志,2003,9(2):141-142.

[10] 马勇,李新菊. 高原缺氧与智力和记忆功能研究[J]. 中国心理卫生杂志,1997,11(4):238-239.

(下转第 1559 页)

74.2%, 特异度为 70.1%。因而有学者建议,对于急诊普通就诊人群(非危重患者)PCT 临界值范围 0.2~0.5  $\mu\text{g/mL}$  比较合理<sup>[12]</sup>。然而与先前的研究不同,本研究选择临床首次初诊菌血症成人住院患者,而且部分研究对象合并多种基础疾病,尽管主要基础疾病(除糖尿病外)在菌血症组与非菌血症组间差异无统计学意义( $P>0.05$ ),本研究结果显示:当 PCT 最佳临界值为 2.27 ng/mL 时,其诊断菌血症灵敏度为 74.47%,特异度为 90.00%,阳性预测值为 83.3%,阴性预测值为 84.0%,高于上述研究。这可能与研究对象类型、用药史、基础疾病严重程度有关;另一方面本研究中革兰阴性菌菌血症占 74.5%,Charlest 等<sup>[13]</sup>报道革兰阴性菌引起的菌血症 PCT 水平更高。此外,当 PCT 临界值为 0.43 ng/mL 时,基本排除菌血症(阴性预测值为 94.7%),可以减少血培养数量,这与 Chirouze 等<sup>[14]</sup>报道基本一致,提示 PCT 低水平可以作为排除菌血症的特异性指标。

本研究存在一些不足:其一,作为一项回顾性研究,没有区分菌血症类型(社区或院内感染),因为是单中心研究,菌血症病例数有限,而且医院内血培养检出率较低(5%~10%)<sup>[15]</sup>;其二,没有将 PCT 与其他炎症指标相比较,如 CRP、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、白细胞介素-6(IL-6),但先前有文献报道<sup>[16]</sup>,PCT 在菌血症的诊断上比它们更有价值;其三,尽管本研究采用临床症状结合病原学依据诊断菌血症,然而由于患者用药情况不同、采血量不足等可能影响细菌检出,也可能会导致菌血症分类错误,因为本研究有 1 例高度怀疑菌血症患者,其 PCT>200 ng/mL,但多次血培养结果阴性,可能与此有关。

综上所述,相比 WBC、NEU, PCT 在预测菌血症方面显示出更好的价值,而且 PCT 检测时间短(<1 h),可以为临床提供快速诊断,指导早期经验用药。

## 参考文献

- [1] Richter SS, Beekmann SE, Croco JL, et al. Minimizing the workup of blood culture contaminants: implementation and evaluation of a laboratory-based algorithm[J]. J Clin Microbiol, 2002, 40(7): 2437-2444.
- [2] Martin GS, Mannino DM, Eaton S, et al. The Epidemiology of Sepsis in the United States from 1979 through 2000[J]. N Engl J Med, 2003, 348(16): 1546-1554.
- [3] Assicot M, Gendrel D, Carsin H, et al. High serum procalcitonin concentrate-ions in patients with sepsis and infection[J]. Lancet, 1993, 341(8844): 515-518.
- [4] Levy MM, Fink MP, Marshall JC, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference[J]. Intensive Care Med, 2003, 29(4): 530-538.

- [5] Bloos F, Marshall JC, Dellinger RP, et al. Multinational, observational study of procalcitonin in ICU patients with pneumonia requiring mechanical ventilation: a multicenter observational study[J]. Crit Care, 2011, 15(2): R88.
- [6] de Jager CP, van Wijk PT, Mathoera RB, et al. Lymphocytopenia and neutro-phil-lymphocyte count ratio predict bacteremia better than conventional infection markers in an emergency care unit[J]. Crit Care, 2010, 14(5): R192.
- [7] Gilbert DN. Use of plasma procalcitonin levels as an adjunct to clinical microbiology[J]. J Clin Microbiol, 2010, 48(7): 2325-2329.
- [8] Simon L, Gauvin F, Amre DK, et al. Serum procalcitonin and C-reactive pr-o-tein levels as markers of bacterial infection: a systematic review and meta analysis[J]. Clin Infect Dis, 2004, 39(2): 206-217.
- [9] McMaster P, Park DY, Shann F, et al. Procalcitonin versus C-reactive protein and immature-to-total neutrophil ratio as markers of infection after cardiopulm-onary bypass in children[J]. Pediatr Crit Care Med, 2009, 10(2): 217-221.
- [10] Gomez B, Bressan S, Mintegi S, et al. Diagnostic value of procalcitonin in well-appearing young febrile infants[J]. Pediatrics, 2012, 130(5): 815-822.
- [11] Kim MH, Lim G, Kang SY, et al. Utility of procalcitonin as an early diagnostic marker of bacteremia in patients with acute fever[J]. Yonsei Med J, 2011, 52(2): 276-281.
- [12] Hausfater P, Garric S, Ayed SB, et al. Usefulness of procalcitonin as a marker of systemic infection in emergency department patients: a prospective study[J]. Clin Infect Dis, 2002, 34(7): 895-901.
- [13] Charles PE, Ladoire S, Aho S, et al. Serum procalcitonin elevation in critically ill patients at the onset of bacteremia caused by either Gram negative or Gram positive bacteria[J]. BMC Infect Dis, 2008, 8: 38.
- [14] 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.
- [15] Reimer LG, Wilson ML, Weinstein MP. Update on detection of bacteremia and fungemia[J]. Clin Microbiol Rev, 1997, 10(3): 444-465.
- [16] Tang BM, Eslick GD, Craig JC, et al. Accuracy of procalcitonin for sepsis diagnosis in critically ill patients: systematic review and meta analysis[J]. Lancet Infect Dis, 2007, 7(3): 210-217.

(收稿日期: 2014-01-11)

(上接第 1556 页)

- [11] 杨有利, 周其全, 张友, 等. 某部高原抗震救灾官兵返回平原后的血液学指标变化[J]. 西北国防医学杂志, 2012, 33(2): 117-119.
- [12] 杨有利, 周其全, 石自福, 等. 高原移居人群返回低海拔后氧自由基改变对心功能的影响[J]. 西北国防医学杂志, 2012, 33(4): 401-403.
- [13] 朱俐, 石仲媛, 吴小梅, 等. 红景天黄芪合剂预防大鼠模拟高原缺氧脑损伤的作用[J]. 航天医学与医学工程, 2005, 18(4): 303-

305.

- [14] Zhang YP, Huang QL, Zhao CM, et al. GM1 improves neurofascin155 association with lipid rafts and prevents rat brain myelin injury after hypoxia-ischemia[J]. Braz J Med Biol Res, 2011, 44(6): 553-561.

(收稿日期: 2014-01-18)