

DOI:10.3969/j.issn.1000-9760.2016.03.010

EPO 对 HIE 患儿血清 MBP NSE 水平的影响

刘 勇¹ 冯冉冉² 高 锦²(¹ 新疆喀什地区英吉沙县第一人民医院, 英吉沙 844500, ² 济宁医学院附属济宁市第一人民医院, 济宁 272011)

摘 要 **目的** 通过探讨促红细胞生成素(erythropoietin, EPO)对新生儿缺氧缺血性脑病患儿(Hypoxic-ischemic Encephalopathy, HIE)血清髓鞘碱性蛋白(myelin basic protein, MBP)及神经元特异性烯醇化酶蛋白(neuron-specific enolase, NSE)水平的影响,从而评估其神经保护作用。**方法** HIE 患儿 40 例随机分为常规治疗组 20 例、EPO 治疗组 20 例,常规治疗组予以控制惊厥、降颅压、消除脑干症状;维持良好的通气、维持各脏器血流等对症支持治疗;EPO 治疗在常规治疗组的基础上予以 EPO200IU/kg·d 肌肉注射,治疗 9d,检测并比较 2 组血清 MBP 及 NSE 蛋白水平。**结果** 治疗前 HIE 患儿 2 组之间血清中 NSE、MBP 差异无统计学意义($t_{\text{NSE}} = 1.069$, $P_{\text{NSE}} = 0.312$; $t_{\text{MBP}} = 1.143$, $P_{\text{MBP}} = 0.217$)。治疗后 EPO 治疗组血清中 NSE、MBP 水平低于常规治疗组,差异有统计学意义($t_{\text{NSE}} = 2.21$, $P_{\text{NSE}} = 0.028$; $t_{\text{MBP}} = 2.14$, $P_{\text{MBP}} = 0.033$)。**结论** EPO 可降低 HIE 患儿血清 MBP 及 NSE 的水平,对修复神经细胞具有一定的作用。

关键词 促红细胞生成素;缺氧缺血性脑病;血清髓鞘碱性蛋白;神经元特异性烯醇化酶蛋白

中图分类号: R72 **文献标识码**: A **文章编号**: 1000-9760(2016)06-186-03

The effects of erythropoietin on serum MBP and NSE in neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy

LIU Yong¹, FENG Ranran², GAO Jin²(¹ Yengisar First People's Hospital, Xinjiang 844500; ² Jining No. 1 People's Hospital & the Affiliated Hospital of Jining Medical University, Jining 272011, China)

Abstract: Objective To study the effects of erythropoietin on serum myelin basic protein (MBP) and neuron-specific enolase (NSE) in neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy, and then determine the neuroprotective efficacy of EPO. **Methods** Forty neonates with HIE were randomly divided into conventional treatment (n=20) and EPO treatment groups (n=20). The conventional treatment in infants with HIE were given the therapy of anti-convulsions, decreasing intracranial pressure, eliminating the symptoms of brain stem, maintaining a good function of ventilation and the blood flow of the organ. EPO 200 U/kg per day were given in conjunction with the conventional treatment was well tolerated. On the ninth day after treatment, the concentration of NSE and MBP in serum were measured. **Results** It was not significant differences in the levels of NSE and MBP between the conventional treatment and EPO treatment groups ($t = 1.069, 1.143, P = 0.312, 0.217$). On the ninth day after treatment, the serum NSE and MBP levels were significantly lower in the EPO treatment group than in the conventional treatment group ($t = 2.21, 2.14, P = 0.028, 0.033$). **Conclusion**

It may be conclusion that EPO has the function of neural repair by dynamic monitoring of serum NSE and MBP levels.

Keywords: Erythropoietin; Hypoxic-ischemic encephalopathy; Myelin basic protein; Neuron-specific enolase

新生儿缺氧缺血性脑病(Hypoxic-ischemic Encephalopathy, HIE)是指由于围产期缺氧窒息而导

致的脑的缺氧缺血性损害,病死率高,即使存活可遗留不同程度的神经系统后遗症。近年来研究证

明,血清髓鞘碱性蛋白(myelin basic protein, MBP)及神经元特异性烯醇化酶(neuron-specific enolase, NSE)在新生儿 HIE 的发病过程中起重要作用,是早期判断神经细胞损伤的灵敏指标,且与病情严重程度呈正相关^[1-3];有研究表明促红细胞生成素(erythropoietin, EPO)有强大的神经保护作用^[4-8]。本文通过观察 EPO 治疗后血清 MBP 及 NSE 水平的变化,进行疗效观察,旨在评估 EPO 的治疗效果。

1 资料和方法

1.1 一般资料

选择 2012 年 1 月至 2014 年 6 月在我院新生儿科住院治疗的 HIE 患儿 40 例其中包括男 21 例,女 19 例,随机分常规治疗组、EPO 治疗组各 20 例。纳入标准:1)均符合 2005 年中华医学会儿科学会制定的新生儿 HIE 的诊断及分度标准^[9]。2)具有典型的临床表现并经颅脑计算机断层扫描(Computed Tomography CT)表现确诊。排除标准:1)先天性、遗传代谢性、内分泌免疫系统疾病。2)颅内出血、败血症、化脓性脑膜炎等疾病。各组新生儿分娩方式、胎龄、性别等均无统计学差异($P > 0.05$)。患儿家属对该项研究知情,并签署知情同

意书。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 常规治疗组患儿接受常规治疗(采用“三对症:控制惊厥、降颅压、消除脑干症状;三支持:维持良好的通气、维持各脏器血流、维持血糖正常”治疗),EPO 治疗组患儿在常规治疗的基础上予以 EPO 200IU/kg·d 肌肉注射,治疗 9d。

1.2.1 标本采集 于断脐后的 12h(治疗前)在患儿股静脉取 2ml 静脉血,注入抗凝管中,放置 20min 后,离心,取上层血清于 -30℃ 中保存待检。治疗 9d 后用注射器取患儿静脉血 2ml,抗凝静置 20min,然后离心分离血清,再置于 -30℃ 中保存待检。

1.2.3 检测方法 采用放射免疫分析法进行 NSE 的测定,采用双抗体夹心酶联免疫法测定血清 MBP 浓度,均严格按照试剂盒的说明书进行操作。确保标本未溶血,所有结果在抽血后 2h 内得出。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 13.0 统计软件进行数据处理。

2 结果

2.1 两组患儿一般资料比较

见表 1。

表 1 两组患儿一般资料比较

组别	n	性别		严重程度			体重/kg	胎龄(周)	血 NSE 值 (μg/L)	血 MBP 值 (μg/L)
		男	女	轻	中	重				
常规治疗组	20	11	9	6	13	1	3.41 ± 0.39	37.9 ± 1.9	39.45 ± 10.13	4.59 ± 0.17
EPO 治疗组	20	12	8	6	12	2	3.36 ± 0.45	38.2 ± 1.4	40.29 ± 11.24 ^b	4.64 ± 0.14 ^b
t/χ^2		1.64		0.611			0.3	0.4	1.069	1.143
P		0.83		0.816			0.8	0.7	0.312	0.217

注: b 示与治疗前常规治疗组比较, $P > 0.05$

2.2 治疗 9d 后两组患儿血清 NSE 和 MBP 水平变化

EPO 治疗组与常规治疗组相比较,血清中 NSE、MBP 水平较低,差异有统计学意义。见表 2。

表 2 治疗后 2 组患儿血清 NSE 及 MBP 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	血 NSE 值	血 MBP 值
常规治疗组	20	15.78 ± 5.53	2.89 ± 0.08
EPO 治疗组	20	10.21 ± 3.76	2.07 ± 0.07
t		2.21	2.14
P		0.028	0.033

3 讨论

传统意义认为 EPO 促进红细胞增殖和分化。但现认为, EPO 亦可通过保护缺氧缺血损害的神经细胞,促进神经行为发育,改善 HIE 预后,可用于早产儿及新生儿缺氧缺血性脑病的治疗^[5-8]。NSE 是能特异性反应神经元损伤的一种物质,正常血液中含量少,当脑损伤后, NSE 可迅速从脑细胞进入血液,导致血清 NSE 升高,从而反应神经元受损程度。研究证明, NSE 可作为早期判断神经细胞

损伤的灵敏指标,即血中 NSE 活性可衡量 HIE 脑损伤的程度^[2-3],可随 HIE 病程的延长,病情的好转而逐渐降低^[1]。MBP 是存在于少突神经胶质与髓鞘组织相结合的一种碱性蛋白,正常血清含量亦甚少,中重度 HIE 患者会出现血清 MBP 的显著升高,故血清 MBP 浓度的升高可作为脑实质性损伤及髓鞘改变的一个特异性的生化指标。因此可通过检测外周血中上述物质的浓度而反映脑损害严重程度。

本文结果显示,HIE 患儿常规治疗组予以对应支持治疗后血清 NSE、MBP 水平均低于出生后第 1 天水平,提示疾病状态经对症治疗后,NSE、MBP 水平存在自然降低过程。文献报道健康足月儿生后早期血清 NSE 含量高于正常成人,考虑与出生时脑细胞发育不成熟,血脑屏障通透性高于正常成人脑组织有关。随着日龄增加,脑细胞发育相对成熟,血脑屏障通透性降低,血清 NSE 浓度逐渐降低。同时该研究还发现同日龄的晚期早产儿血清 NSE 含量与足月儿差异无统计学意义,而同日龄早期早产儿血清 NSE 含量与足月儿差异有统计学意义,故应考虑胎龄、日龄的影响^[10]。本文选择 2 组胎龄、同日龄差异无统计学意义的患儿进行对照研究排除该项因素的干扰。关于 MBP 国内无相关文献报道。

本文结果显示,治疗 9d 后 EPO 治疗组血清中 NSE、MBP 水平低于常规治疗组,提示 EPO 可降低 HIE 患儿血清 MBP 及 NSE 的水平,对修复神经细胞具有一定的作用。最新报道显示 EPO 通过受体表达、信号转到机制等来起到抗凋亡及神经保护作用^[7]。

综上所述,通过监测血清 MBP 水平及 NSE 水平的变化,可得出 EPO 能有效修复神经细胞,对 HIE 患儿有一定疗效。

参考文献:

[1] 彭好,蒲友华. 新生儿生后血清神经元特异性烯醇化

酶浓度的动态变化[J]. 中国当代儿科杂志,2014,16(11):1122-1124. DOI: 10. 7499/j. issn. 1008-8830. 2014. 11. 010.

[2] 王卫平,毛萌,李廷玉,等. 儿科学[M]. 8 版. 北京:人民卫生出版社,2013:107-109.

[3] 康丽娜,李西绵. NSE 和 S-100 蛋白在判断新生儿脑损伤及预后的价值[J]. 中国妇幼健康研究,2014,(5):775-777. DOI:10. 3969/j. issn. 1673-5293. 2014. 05. 022.

[4] Xiong T, Qu Y, Mu D, et al. Erythropoietin for neonatal brain injury: opportunity and challenge [J]. Int J Dev Neurosci, 2011, 29(6):583-591. DOI:10. 1016/j. ijdev-neu. 2010. 12. 007.

[5] Wu Y W, Bauer L A, Ballard R A, et al. Erythropoietin for neuroprotection in neonatal encephalopathy: safety and pharmacokinetics [J]. Pediatrics, 2012, 130(4):683-691. DOI:10. 1542/peds. 2012-0498.

[6] Pei X M, Gao R, Zhang G Y, et al. Effects of erythropoietin on serum NSE and S-100B levels in neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy [J]. Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi, 2014, 16(7):705-708. DOI: 10. 7499/j. issn. 1008-8830. 2014. 07. 010.

[7] Anon nguyen A Q, cherry B H, scott G F, et al. Erythropoietin: powerful protection of ischemic and post-ischemic brain [J]. Exp Biol Med, 2014, 239(11):1461-1475. doi:10. 1177/1535370214523703.

[8] Rangarajan V, Juul SE. Erythropoietin: emerging role of erythropoietin in neonatal neuroprotection [J]. Pediatr Neurol, 2014, 51(4):481-488. DOI: 10. 1016/j. pediatricneuro. 2014. 06. 008.

[9] 中华医学会儿科学分会新生儿学组. 新生儿缺氧缺血性脑病诊断标准[J]. 中国当代儿科杂志, 2005, 7(2):97-98. DOI: 10. 3969/j. issn. 1008-8830. 2005. 02. 001.

[10] Peng H, Pu Y H. Dynamic changes in serum neuron-specific enolase levels in neonates [J]. Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi, 2014, 16(11):1122-1124. DOI: 10. 7499/j. issn. 1008-8830. 2014. 11. 010.

(收稿日期 2015-12-20)