

# 血清 NSE、叶酸水平与老年继发性肌张力障碍的相关性

杨丽娟 沙 晶 李红燕

**摘要** **目的** 分析血清 NSE、叶酸水平与老年继发性肌张力障碍的相关性。**方法** 选择 2017 年 3 月~2019 年 8 月于新疆维吾尔自治区人民医院住院治疗老年患者 1017 例,检测患者入院时血清 NSE、叶酸水平,住院治疗后随访 3 个月,期间发生继发性肌张力障碍患者纳入患病组,其他则纳入对照组,比较两组入院时血清 NSE 与叶酸水平,观察各血清水平预测疾病发生的价值。**结果** 全部患者中发生继发性肌张力障碍 81 例,发生率为 7.96%;患病组血清 NSE 高于对照组,叶酸水平低于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );血清 NSE 水平过表达、叶酸缺乏与老年继发性肌张力障碍发生相关,可能是疾病发生的影响因素( $P < 0.05$ );绘制 ROC 曲线,血清 NSE、叶酸预测老年继发性肌张力障碍的曲线下面积(AUC)分别为 0.966、0.910,预测价值高。**结论** 老年患者入院时血清 NSE 过表达、叶酸缺乏可能预示继发性肌张力障碍高风险,入院时监测其血清 NSE、叶酸水平,对早期预测继发性肌张力障碍发生有较高的临床价值。

**关键词** 继发性肌张力障碍 老年患者 NSE 叶酸 相关性

中图分类号 R746

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2020.08.016

**Correlation between Serum NSE, Folic Acid Levels and Senile Secondary Dystonia.** Yang Lijuan, Sha Jing, Li Hongyan. Department of Neurology, People's Hospital of Xinjiang Uygur Autonomous Region, Xinjiang 830001, China

**Abstract Objective** To analyze the correlation between serum neuron-specific enolase (NSE), folic acid levels and senile secondary dystonia. **Methods** Totally 1017 senile patients who hospitalized in the people's hospital of Xinjiang Uygur Autonomous Region from March 2017 to August 2019 were selected. The levels of serum NSE and folic acid of the patients were detected on admission, and they were given 3 months of follow-up after hospitalization. The patients with secondary dystonia during follow-up were included in the disease group, and the others were included in the control group. The levels of serum NSE and folic acid on admission were compared between two groups. The value of each serum level in predicting the incidence of disease was observed. **Results** Totally 81 cases of secondary dystonia occurred in the all patients, and the incidence was 7.96%. The level of serum NSE in the disease group was higher than that in the control group, and the level of folic acid in the disease group was lower than that in the control group, and the difference was statistically significant ( $P < 0.05$ ). The over-expression of serum NSE and folic acid deficiency were related to the occurrence of senile secondary dystonia, which may be the influencing factors of the disease ( $P < 0.05$ ). The ROC curve was drawn, and the areas under the curve (AUC) of serum NSE and folic acid in predicting senile secondary dystonia were 0.966 and 0.910, respectively, which had high predictive value. **Conclusion** The over-expression of serum NSE and folic acid deficiency in senile patients on admission may indicate the high risk of secondary dystonia. The monitoring of serum NSE and folic acid levels on admission has higher clinical value in early prediction of the occurrence of secondary dystonia.

**Key words** Secondary dystonia; Senile patients; NSE; Folic acid; Correlation

肌张力障碍是一种常见的肌紧张异常及肌紧张不全,属于运动障碍性疾病<sup>[1]</sup>。继发性肌张力是常见的肌张力障碍一种,其病因复杂,可因诸多原因导致,且无特异性治疗手段,早期患者可表现出姿势异常,随着病情的进展,将发展为躯干肌肉乃至身体局部的严重姿势扭曲异常,严重影响患者的日常生活与

工作<sup>[2,3]</sup>。可见继发性肌张力早期风险预测的重要意义。血清神经元特异性烯醇化酶(neuron specific enolase, NSE)由神经内分泌与神经元分泌,是一种细胞特有的烯醇化酶同工酶,在脑损伤时通透性增加,可快速释放并进入到脑脊液内,损伤血-脑脊液屏障,是脑损伤时神经元损害程度的主要反映指标之一<sup>[4,5]</sup>。叶酸是机体甲基间接供体,被认为与神经病变相关<sup>[6]</sup>。研究发现,肌张力障碍是一组神经征候,是神经退行性病变常见病理表现<sup>[7]</sup>。推测血清 NSE、叶酸水平可能与肌张力障碍有一定联系,但具体的联

基金项目:国家自然科学基金资助项目(31560270)

作者单位:830001 乌鲁木齐,新疆维吾尔自治区人民医院神经内科

通讯作者:李红燕,电子信箱:ice1026@163.com

系尚不可知,也未见较多报道。本研究观察了老年继发性肌张力障碍患者的血清 NSE、叶酸水平,旨在分析各血清指标水平与疾病的相关性,指导临床对疾病的风险预测。现报告如下。

### 资料与方法

1. 纳入对象:选择 2017 年 3 月~2019 年 8 月在新疆维吾尔自治区人民医院因各类疾病住院治疗的老年患者作为研究对象。(1)纳入标准:①年龄 $\geq 60$ 岁;②因严重外伤、精神疾病、梗死等疾病住院的老年患者;③全部患者及其家属对此次研究实施时的内容知情,并签署知情同意书。(2)排除标准:①入院时便确诊的原发性肌张力障碍患者;②既往有运动障碍史的患者;③就诊前 6 个月使用各类可能对检查结果有影响的药物的患者;④合并精神障碍、心理疾患或意识不清等可能无法很好地配合研究实施的患者。(3)脱落或剔除标准:因各种原因在随访期间主动提出退出研究的患者、住院或随访期间发生严重合并症危及生命安全的患者、随访期间失访的患者。本次研究的实施获得医院医学伦理学委员会批准同意。

2. 一般资料:研究最终纳入入院治疗并符合条件的患者 1017 例,其中,男性 521 例,女性 496 例;患者年龄 60~85 岁,平均年龄  $70.12 \pm 5.02$  岁;体重 44~79 kg,平均体重  $56.02 \pm 4.11$  kg;疾病类型:严重外伤 213 例,感染性疾病 302 例,肿瘤 193 例,脑血管意外 254 例,其他 55 例。

3. 继发性肌张力障碍诊断方法与分组:参照《肌张力障碍诊断与治疗指南》<sup>[8]</sup>中继发性肌张力障碍相关诊断标准进行诊断:①突然起病,病情早期迅速进展;②持续偏身型肌张力障碍;③早期固定姿势异常;④除了肌张力障碍之外还有其他的神经系统体征;⑤早期有明显的延髓功能障碍,如口吃、构音障碍、吞咽困难等;⑥混合运动障碍(肌张力障碍叠加帕金森症、肌阵挛、肌强直、舞蹈动作或其他);⑦成人单侧肢体进展性肌张力障碍;⑧成人全身性肌张力障碍。治疗结束手全部患者均接受 3 个月随访,在住院与随访期间关注患者具体表现,结合诊断标准,将符合继发性肌张力障碍的患者纳入患病组,其他纳入对照组。

4. 血清学指标检测:(1)血清样本采集与分离:入院时采集全部患者晨起后空腹状态下外周肘静脉血 5 ml,血样本均放在离心机内离心,3000 r/min 离心 10 min,离心结束之后取上层血清,保存待检。(2)各血清指标主要检测方法:罗氏公司提供的 Elecsys

NSE 试剂盒,采用电化学发光测定血清 NSE 与叶酸水平。

5. 统计学方法:应用 SPSS 20.0 统计学软件对数据进行统计分析,全部数据均经正态分布检验,符合正态分布,以均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示计量资料,组间比较采用独立样本  $t$  检验;以百分比表示计数资料,用  $\chi^2$  检验;血清 NSE、叶酸水平对老年继发性肌张力障碍的影响,采用一般线性回归分析检验;绘制受试者工作曲线(ROC),得到曲线下面积(AUC),检验入院时血清 NSE、叶酸水平值预测老年继发性肌张力障碍风险效能:①  $AUC < 0.5$ :无预测价值;②  $0.5 \sim 0.7$ :预测价值低下;③  $0.7 \sim 0.85$ :预测效果一般;④  $> 0.85$ :预测价值高,以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

### 结 果

1. 继发性肌张力障碍发生情况:全部 1017 例老年患者随访结束后,最终检出 81 例继发性肌张力障碍患者,检出率为 7.96%。

2. 一般资料比较:患病组与对照组患者在性别、年龄、体重等一般资料方面比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ,表 1)。

表 1 患病组与对照组一般资料比较( $\bar{x} \pm s$ )

| 项目          | 对照组( $n = 936$ ) | 患病组( $n = 81$ )  |
|-------------|------------------|------------------|
| 性别(男性/女性)   | 480/456          | 41/40            |
| 年龄(岁)       | $70.03 \pm 5.21$ | $71.17 \pm 5.41$ |
| 体重(kg)      | $55.94 \pm 5.01$ | $56.96 \pm 3.96$ |
| 疾病类型( $n$ ) |                  |                  |
| 严重外伤        | 196              | 17               |
| 感染性疾病       | 278              | 24               |
| 肿瘤          | 178              | 15               |
| 脑血管意外       | 239              | 15               |
| 其他          | 45               | 10               |

3. 入院时血清 NSE、叶酸水平比较:患病组入院时血清 NSE 水平高于对照组,叶酸水平低于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ,表 2)。

表 2 两组患者入院时血清 NSE、叶酸水平比较( $\bar{x} \pm s$ , ng/ml)

| 组别  | $n$ | NSE                | 叶酸                |
|-----|-----|--------------------|-------------------|
| 对照组 | 936 | $13.01 \pm 1.54$   | $21.74 \pm 3.41$  |
| 患病组 | 81  | $19.78 \pm 2.02^*$ | $8.12 \pm 1.01^*$ |

与对照组比较, \*  $P = 0.000$

4. 血清指标水平对老年继发性肌张力障碍影响的线性回归分析结果:将血清 NSE( $X_1$ )、叶酸( $X_2$ )

水平作为自变量,将老年继发性肌张力障碍作为因变量,做线性回归得到方程:  $Y = 2.333 + 0.530X1 -$

$0.170X2$ ,结果显示,血清 NSE、叶酸水平是老年继发性肌张力障碍影响因素 ( $P < 0.05$ ,表 3)。

表 3 血清指标水平对老年继发性肌张力障碍影响的线性回归分析结果

| 项目     | $\beta$ | 95% CI          | 标准误   | 标准系数   | $t$     | $P$   | $R^2$ | 调整后 $R^2$ |
|--------|---------|-----------------|-------|--------|---------|-------|-------|-----------|
| 常量     | 2.333   | 2.241 ~ 2.425   | 0.047 | -      | 49.657  | 0.000 | 0.514 | 0.513     |
| 血清 NSE | 0.530   | 0.480 ~ 0.580   | 0.002 | 0.508  | 21.688  | 0.000 | -     | -         |
| 血清叶酸   | -0.170  | -0.200 ~ -0.150 | 0.020 | -0.356 | -15.181 | 0.000 | -     | -         |

5. 老年患者入院时血清指标水平预测老年继发性肌张力障碍风险的 ROC 分析结果:将入院时老年患者的血清 NSE、叶酸水平作为检验变量,将老年继发性肌张力障碍作为状态变量,绘制 ROC 曲线,得到

血清 NSE、叶酸水平预测老年继发性肌张力障碍发生的 AUC 分别为 0.966 (95% CI: 0.955 ~ 0.976)、0.910 (95% CI: 0.868 ~ 0.951),均  $> 0.85$ ,预测价值高 (图 1)。

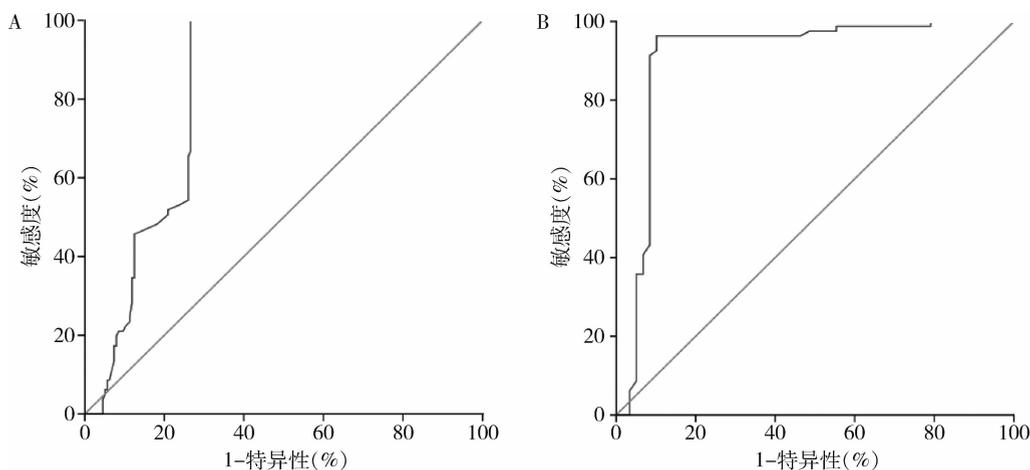


图 1 血清 NSE 和叶酸 S 水平预测老年继发性肌张力障碍风险 ROC 曲线图

A. 血清 NSE; B. 叶酸

### 讨 论

与原发性肌张力障碍不同的是,继发性肌张力障碍的发生多因其他内科疾病或神经系统疾病导致的神经损伤引起,在早期若能评价其发生风险,并及时给予合理干预,可以一定程度上阻止病情进展,这对改善患者预后意义重大<sup>[9]</sup>。

因继发性肌张力障碍与原发病导致的相关神经系统损伤、病变等相关,结合部分血清学指标对神经系统损伤的特异性指导价值,可考虑从血清学出发,为老年患者继发性肌张力障碍早期风险预测找到理想指标<sup>[10]</sup>。血清 NSE、叶酸均是反映神经系统疾病脑损伤情况特异性指标<sup>[11]</sup>。血清 NSE 是神经内分泌细胞与神经元特有烯醇化酶同工酶,主要分布于神经内分泌细胞与神经元内,而在其他中枢神经细胞及非神经组织内无表达;NSE 在中枢神经细胞内分布含量不同,尤其在周围神经内的含量最低,其次为脊髓,

在脑内含量最高<sup>[12]</sup>。近年来,诸多研究证实了 NSE 是特异性脑损伤生化标志物,诸如脑外伤、老年痴呆、癫痫、多发硬化等患者均合并脑损伤,且较未合并脑损伤者血清 NSE 明显升高<sup>[13,14]</sup>。

当神经元细胞受损后,细胞膜通透性升高,甚至发生细胞变性、崩解,进而导致血-脑脊液屏障通透性升高,此时 NSE 可以通过损伤血-脑脊液屏障进入到血液循环中,使血循环内 NSE 表达升高,二者间呈正相关,故脑脊液与血清内 NSE 水平的升高可能预示着神经系统的病理性改变<sup>[15,16]</sup>。本研究结果显示,患病组老年患者入院时血清 NSE 水平高于对照组,且经线性回归检验证实了血清 NSE 过表达可能是疾病的影响因素,绘制 ROC 曲线后得到  $AUC > 0.85$ ,更进一步证实了血清 NSE 水平与老年继发性肌张力发生的关系,可考虑在未来将其作为预测老年患者继发性肌张力障碍发生的主要指标之一。

叶酸是体内甲基间接供体,其在体内主要被小肠上部吸收,且以还原型叶酸的吸收率较高,吸收后的叶酸会在体内表达于骨髓、肝脏、肠壁等组织,在还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸参与下被叶酸还原酶还原为有生理活性的四氢叶酸,参加嘧啶、嘌呤等合成,故叶酸在蛋白质合成及细胞分裂、生长过程中有关键作用,可以加速正常红细胞的形成<sup>[17,18]</sup>。一旦体内叶酸缺乏将减少红细胞中血红蛋白的合成及分泌,延缓细胞的成熟,诱发各种相关疾病发生;引起同型半胱氨酸的排放,导致大量的同型半胱氨酸堆积,从而影响髓鞘碱基蛋白及神经递质功能,导致神经病变发生<sup>[19]</sup>。

作为一种神经退行性病变表现,肌张力障碍的发生可能与叶酸缺乏引起的这种神经病变有关。本研究结果显示,患病组入院时叶酸浓度高于对照组,线性回归分析也证实了入院时血清叶酸浓度升高可能是疾病的影响因素,进一步行 ROC 分析结果显示,叶酸表达预测老年继发性肌张力障碍发生风险的 AUC > 0.85,预测价值高,这些结果均提示,住院老年患者入院时血清叶酸过表达可能提示继发性肌张力障碍高风险,应引起临床重视。但因受研究时间、样本、条件等因素影响,本研究并未对两个血清指标间的关系进行分析,二者是否相互影响、相互作用参与老年继发性肌张力障碍的发生有待于深入研究。

综上所述,老年患者入院时血清 NSE、叶酸过表达可能是预示继发性肌张力障碍发生高风险,入院时监测老年患者的血清 NSE、叶酸水平,对预测患者继发性肌张力障碍发生风险有较高的临床应用价值。

#### 参考文献

- 1 Maas RPPWM, Wassenberg T, Lin JP, *et al.* L - Dopa in dystonia: a modern perspective[J]. *Neurology*, 2017, 88(19):1865 - 1871
- 2 Jinnah HA, Neychev V, Hess EJ. The anatomical basis for dystonia: the motor network model[J]. *Tremor Other Hyperkinet Mov*: NY, 2017, 7:506
- 3 Rasouli L, Rasouli JJ, Panov F, *et al.* Simultaneous treatment of epilepsy and secondary dystonia after anterior temporal lobectomy and amygdalohippocampectomy[J]. *World Neurosurg*, 2018, 117:439 - 442
- 4 Muoio B, Pascale M, Roggero E. The role of serum neuron - specific enolase in patients with prostate cancer: a systematic review of the recent literature[J]. *Int J Biol Markers*, 2017, 33(1):10 - 21
- 5 Takano K, Goto K, Motobayashi M, *et al.* Early manifestations of epileptic encephalopathy, brain atrophy, and elevation of serum neuron

specific enolase in a boy with beta - propeller protein - associated neurodegeneration[J]. *Eur J Med Genet*, 2017, 60(10):521 - 526

- 6 魏海青,徐新磊,王方娜. 个体化补充叶酸预防新生儿缺陷性疾病的临床观察[J]. *河北医科大学学报*, 2017, 38(5):561 - 565
- 7 卢祖能. 肌张力障碍的新定义和分类[J]. *卒中与神经疾病*, 2014, 21(1):61 - 62
- 8 中华医学会神经病学分会帕金森病及运动障碍学组. 肌张力障碍诊断与治疗指南[J]. *中华神经科杂志*, 2008, 41(8):570 - 573
- 9 Westmacott R, Mcdonald KP, Deveber G, *et al.* Neurocognitive outcomes in children with unilateral basal ganglia arterial ischemic stroke and secondary hemidystonia[J]. *Child Neuropsychol*, 2018, 24(7):923 - 927
- 10 Pol LAVD, Vermeulen JR, Westende CV', *et al.* Risk factors for dystonia after selective dorsal rhizotomy in nonwalking children and adolescents with bilateral spasticity[J]. *Neuropediatrics*, 2017, 49(1):44 - 50
- 11 张振雨. 脊柱骨折伴急性脊髓损伤患者血清 NSE、S100B 蛋白水平变化及意义[J]. *颈腰痛杂志*, 2019, 40(3):332 - 334
- 12 Maiti R, Mishra BR, Sanyal S, *et al.* Effect of carbamazepine and ox-carbazepine on serum neuron - specific enolase in focal seizures: a randomized controlled trial[J]. *Epilepsy Res*, 2017, 138:5 - 10
- 13 Streitberger KJ, Leithner C, Wattenberg M, *et al.* Neuron - specific enolase predicts poor outcome after cardiac arrest and targeted temperature management: a multicenter study on 1,053 patients[J]. *Crit Care Med*, 2017, 45(7):1145 - 1151
- 14 Çath G, Anık A, Acar S, *et al.* Brain injury markers: S100 calcium - binding protein B, neuron - specific enolase and glial fibrillary acidic protein in children with diabetic ketoacidosis[J]. *Pediatr Diabetes*, 2018, 19(5):1000 - 1006
- 15 Pratamastuti D, Gunawan PI, Saharso D. Serum neuron specific enolase is increased in pediatric acute encephalitis syndrome[J]. *Korean J Pediatr*, 2017, 60(9):302 - 306
- 16 Majid M, Hossein N, Mehran K, *et al.* Effect of memantine on serum levels of neuron - specific enolase and on the glasgow coma scale in patients with moderate traumatic brain injury[J]. *J Clin Pharmacol*, 2018, 58(1):42 - 47
- 17 Balashova OA, Visina O, Borodinsky LN. Folate action in nervous system development and disease: folate action in the nervous system[J]. *Dev Neurobiol*, 2018, 78(4):391 - 402
- 18 Trippe BS, Barrentine LW, Curole MV, *et al.* Nutritional management of patients with diabetic peripheral neuropathy with metanx: results of a real - world patient experience trial[J]. *Curr Med Res Opin*, 2015, 32(2):1 - 28
- 19 薛琴,赵强元,刘敏,等. 叶酸缺乏导致大鼠高同型半胱氨酸血症与行为学改变[J]. *军事医学*, 2013, 37(3):219 - 222

(收稿日期:2020 - 02 - 20)

(修回日期:2020 - 03 - 09)