DOI:10.16016/j.1000-5404.2001.10.048
第23卷第10期 第三军医大学学报 Vol. 23, No. 10
2001年10月 ACTA ACADEMIAE MEDICINAE MILITARIS TERTIAE Oct. 2001

文章编号:1000-5404(2001)10-1237-03

论著

55例多梗塞性痴呆患者脑脊液TNF和NSE的测定及其临床意义

王景周,高 东,李 强,高 唱,张莉莉 (第三军医大学附属大坪医院野战外科研究所神经内科,重庆 400042)

提 要:目的 研究多梗塞性痴呆(MID)患者脑脊液(CSF)中肿瘤坏死因子(TNF-α)和神经元特异性烯醇酶(NSE)的含量变化及临床意义。方法 采用放射免疫分析法对55例MID患者CSF中TNF-α进行测定;采用双抗体夹心ELISA法测定NSE浓度。并与同期住院的72例脑梗塞(CI)患者及32例神经系统功能性疾病(Control)患者进行比较。患者的智能水平测定采用简易智能量表(MMSE),并参考Hachinski缺血评分及DSM-Ⅳ诊断标准。结果 MID急性发作期及CI急性期CSF中TNF-α、NSE的浓度均非常显著高于Control组($P<0.01$);MID稳定期及CI恢复期CSF中TNF-α的浓度显著高于Control组($P<0.05$);MID稳定期CSF中TNF-α的浓度同CI恢复期组差异不显著($P>0.05$)。而MID稳定期CSF中NSE浓度低于Control组和CI恢复期组($P<0.05$)。各组CSF中TNF-α、NSE的浓度与MMSE评分无显著相关性($P>0.05$)。结论 MID急性发作期与稳定期患者CSF中TNF-α、NSE含量呈非一致性变化。MID患者CSF中TNF-α、NSE含量变化可能客观地反映患者脑细胞缺血缺氧性损害。但TNF-α、NSE含量变化不能直接反应MID患者的智能状态。

关键词:多梗塞性痴呆;肿瘤坏死因子α;神经元特异性烯醇酶
中图法分类号:R349.25;R749.16 文献标识码:A

Clinical significance and changes of tumor necrosis factor and neuron-specific enolase in cerebrospinal fluid of patient with multi-infarct dementia

WANG Jing-zhou, GAO Dong, LI Qiang, GAO Chang, ZHANG Li-li (Department of Neurology, Daping Hospital, Research Institute of Field Surgery, Third Military Medical University, Chongqing 400042, China)

Abstract: Objective To study the changes of tumor necrosis factor alpha (TNF-α) and neuron-specific enolase (NSE) in cerebrospinal fluid (CSF) and its clinical significance in patients with multi-infarct dementia (MID). Methods The concentration of TNF-α in CSF was determined by RIA, and the concentration of NSE in CSF was determined by ELISA in 55 patients with MID and compared with 72 patients with cerebral infarction (CI) and 32 patients with functional diseases of nervous system (Control). Mini-mental state examination (MMSE), Hachinski Ischemia Score and DSM-IV diagnosis standard were used to examine the intellectual level of patients. Results TNF-α or NSE concentration in CSF of patients with MID acute episode group and CI acute phase group was significantly higher than that in control group ($P<0.01$). TNF-α concentration in MID stationary phase group or CI recovery phase group was higher than that in control group ($P<0.05$). No significant difference was found in TNF-α concentration in CSF between MID stationary phase group and CI recovery phase group ($P>0.05$). NSE concentration in MID stationary phase group was lower than that in control group ($P<0.05$). There was no significant correlation between MMSE scores and TNF-α or MMSE scores and NSE concentration in CSF ($P>0.05$). Conclusion TNF-α, NSE concentration in CSF of all patients with MID did not present concordant changes at all. The changes of TNF-α, NSE concentrations in CSF could reflect the brain cell ischemic lesion objectively in patients with MID. However, the changes of TNF-α, NSE could not directly indicate the intellectual status of MID patients; for it was not a kind of intellectual factor.

Key words: multi-infarct dementia; tumour necrosis factor alpha; neuron-specific enolase

血管性痴呆(Vascular dementia, VD)是老年期痴呆最常见的类型之一,在亚洲发病率明显高于欧美国家。多发性脑梗塞及脑动脉硬化被认为是引起VD的主要原因。但对脑梗塞后如何引起痴呆尚未完全澄清。研究发现:在脑梗塞区有大量炎细胞聚集。已知肿瘤坏死因子-α(Tumour necrosis factor alpha, TNF-α)不仅是一种有效的肿瘤杀伤因子,还是机体炎症及免疫应答的重要调节因子。在缺血-炎症/免疫反应-血栓形成的病理环路中,TNF-α起着关键的作用,加重缺血后脑组织的损伤。神经元特异性烯醇酶(Neuron-specific enolase, NSE)可作为判断神经元损伤的敏感性和特异性的重要指标。多梗塞性痴呆(Multi-infarct dementia, MID)是VD最常见的一种类型。本研究通过对55例MID患者脑脊液(CSF)中TNF-α和NSE含量的测定,初步探讨MID患者CSF中TNF-α和NSE含量变化及其临床意义。

1 资料与方法

1.1 研究对象

收集1999年1月至2001年4月的MID及脑梗塞(Cerebral infarction, CI)住院患者共127例,其中男79例,女48例;平均年龄67.8(51~82)岁;文化程度:大学17例,高中42例,初中38例,小学30例。127例患者均无意识障碍及失语等。入院后进行简易智能量表(Mini-mental state examination, MMSE)评分,如

基金项目:重庆市科委科研基金资助项目(1999—2001)
作者简介:王景周(1953—),男,河北省隆尧县人,硕士,主任医师,教授,主要从事脑血管病方面的研究,发表论文31篇。电话(023)68757363
收稿日期:2001-08-10;修回日期:2001-09-27

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

MMSE 评分低于 20 分者，再行 Hachinski 缺血评分，并参考 DSM-Ⅳ诊断标准进一步确诊。

1.2 分组

1.2.1 MID 组 55 例，其中男 39 例，女 16 例，平均年龄 69.2（53～81）岁。文化程度：大学 10 例，高中 20 例，初中 12 例，小学 13 例。病程 6 月～5 年，平均 2.1 年。中风史 1～5 次，平均 2.3 次。符合以下诊断标准：①符合 DSM-Ⅳ中 VD 的诊断标准；②简易智能量表（MMSE）评分，根据不同文化程度：文盲≤17 分，小学≤20 分，中学或以上学历≤24 分；③Hachinski 缺血量表评分（HIS）≥7 分；④有中风史，中风前无智力改变。⑤颅脑 CT、MRI 等影像学资料证实有 2 处或 2 处以上梗塞灶。MID 组又分急性发作组及稳定期组。

MID 急性发作组：34 例，病情突然恶化，出现偏瘫等症状加重而入院的 MID 患者。

MID 稳定期组：21 例，病情稳定，近期无肢体瘫痪加重等表现的 MID 患者。

1.2.2 CI 组 72 例，其中男 40 例，女 32 例，平均年龄 62（51～82）岁。文化程度：大学 7 例，高中 22 例，初中 26 例，小学 17 例。发病 1～3 次，平均 1.2 次；颅脑 CT、MRI 等影像学资料确诊。梗塞灶直径 2.3～5.0 cm。MMSE 评分正常。

CI 急性期组：45 例，急性发病，有偏瘫、轻偏瘫等定位症状和体征且持续 24 h 以上，急诊入院的 CI 患者。

CI 恢复期组：27 例，CI 患者病程 3～6 个月，近期病情稳定，一般情况尚可。

1.2.3 对照组（Control） 32 例，其中男 21 例，女 11 例，平均年龄 68（53～78）岁。选择同期住院，颅脑 CT、MRI 等检查正常，排除神经系统器质性疾病的患者。MMSE 评分正常。

经 χ^2 检验，以上 3 组在性别、年龄及文化程度方面差异不显著（$P>0.05$），具有可比性。

1.3 方法

1.3.1 标本收集 MID 急性发作组及 CI 急性期组患者在发病后 24～48 h 内抽取 CSF 约 2 ml，立即放入－20 ℃冰箱保存待测（无反复冻融现象）。其余各组患者入院后择期腰穿取 CSF。

1.3.2 指标测定 TNF-α 的测定采用放射免疫分析法（RIA）；NSE 的测定采用双抗体免疫夹心 ELISA 法。根据标准曲线求得标本实际浓度（TNF-α RIA 药盒购自北京东亚免疫技术研究所，NSE-ELISA 测定盒由邦定泰克生物技术有限公司提供。操作严格按说明书进行）。

1.4 统计学分析

实验数据以 $\bar{x}\pm s$ 表示，采用 SPSS10.0 专用统计程序对各组数据进行单因素方差分析和相关性检验。TNF-α、NSE 药盒的可靠性采用 Logistic 直线相关与回归分析。

2 结果

2.1 TNF-α、NSE 药盒的可靠性分析

利用测定盒内 TNF-α、NSE 系列标准进行线性评定，结果在标准范围内 TNF-α、NSE 浓度的线性关系良好。表明此试剂盒结果可靠。

2.2 MID、CI 患者 CSF 中 TNF-α、NSE 含量测定结果

MID 急性发作期及 CI 急性期 CSF 中 TNF-α、NSE 的浓度均非常显著高于对照组（$P<0.01$）；MID 稳定期及 CI 恢复期 CSF 中 TNF-α 的浓度显著高于对照组（$P<0.05$）；MID 稳定期 CSF 中 TNF-α 的浓度同 CI 恢复期组差异不显著（$P>0.05$）。而 MID 稳定期 CSF 中 NSE 浓度低于对照组和 CI 恢复期组（$P<0.05$），见表 1。MID、CI 患者 CSF 中 TNF-α、NSE 的浓度变化与 MMSE 评分均无显著相关性（$P>0.05$）。

表 1 MID、CI 组患者脑脊液 TNF-α、NSE 测定结果（ng/ml，$\bar{x}\pm s$）

Tab 1 Concentrations of CSF TNF-α and NSE in patients with MID and CI（ng/ml，$\bar{x}\pm s$）

Group	n	TNF-α	NSE
Control	32	0.214±0.065	7.91±3.85
CI			
Acute phase	45	0.803±0.047 **△△	22.62±7.33 **
Recovery phase	27	0.308±0.056 *	8.18±3.10
MID			
Acute episode	34	0.584±0.102 **△△	20.35±8.12 **
Stationary phase	21	0.293±0.016 *	4.57±3.83 *△

*：$P<0.05$，**：$P<0.01$ *vs* control；△：$P<0.05$，△△：$P<0.01$ *vs* CI recovery phase

3 讨论

血管性痴呆（Vascular dementia，VD）是指由于各种脑血管疾病引起的脑功能障碍而产生的获得性智能损害综合征。近年研究结果显示：在与痴呆相关的脑损害中，炎性机制及机体免疫活性增强可能起着潜在的致病作用[1]。

肿瘤坏死因子（TNF）是一种具有广泛生物学活性的多肽类细胞因子，分子量为 17×10^3，主要是由激活的单核-巨噬细胞产生；在中枢神经系统中，神经元、星形细胞和小胶质细胞也可产生 TNF-α[1]。而烯醇酶是普遍存在于生物体内的糖酵解代谢酶，它可催化中间产物磷酸烯醇化丙酮酸的生成。目前自然界中共有 5 种烯醇酶的同功酶，它们均是胞浆二聚体，由 3 种免疫性质不同的亚基 α、β、γ 组成。其中 γγ 型特异地存在于神经细胞和神经内分泌细胞内，故称 NSE[2]。

有研究发现，脑血管病患者急性期血浆、脑脊液中 TNF-α 水平明显高于正常对照组，在恢复期仍有显著增高。本实验结果基本与之一致。TNF-α 作为主要的致炎细胞因子，可通过影响血管内皮细胞活性对血管炎症过程起调节作用[3]。推测在急性脑血管病中，机体存在缺血-炎症/免疫反应-血栓形成的病理生理过程。TNF-α 的变化机制可能与缺血后脑神经元损伤密切相关。目前，急性脑血管病与 NSE 变化的相互关系引起了国内外学者的极大关注。NSE 是反应脑神经元损伤的敏感性和特异性指标，可反应患者的脑组织损伤程度，并为预后判断提供帮助[4,5]。本实验中，CI 急性发作期患者 CSF 均在发病后 24～48 h 采取，结果显示患者 CSF 中 NSE 的浓度明显高于对照组。MID 急性发作期 CSF 中 NSE 浓度升高的机制可能与脑神经元急性坏死，NSE 大量释放有关。人的老龄化亦可能与进行性加重的炎性/免疫反应活性密切相关[6]。Tarkowski 等[7]发现老年性痴呆（DAT）与 VD 患者脑脊液中 TNF-α 含量均有显著升高。本实验结果发现：CSF 中 TNF-α 含量在 MID 急性发作期、稳定期均高于对照组，MID 稳定期 CSF 中 TNF-α 含量同 CI 恢复期相比差

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

异不显著。认为 MID 急性发作期、稳定期均存在机体炎性/免疫应答机制的激活。本实验中 MID 急性发作期、稳定期患者 CSF 中 NSE 呈非一致性变化。MID 稳定期患者 CSF 中 NSE 的浓度无升高，反而低于对照组。NSE 作为神经细胞和神经内分泌细胞特有的胞浆蛋白酶，可动态反应脑组织的功能与代谢状态。MID 稳定期患者 CSF 中 NSE 浓度的减少可能与 MID 患者脑神经元的缺失及功能异常有关。

本实验以 TNF-α、NSE 浓度与 MMSE 评分进行相关性分析，结果证明 CSF 中的 TNF-α、NSE 浓度与患者的智能状态无直接相关性。单纯从 TNF-α、NSE 的结构及生理功能上看，它们不能作为神经递质传递各种化学信息；也就是说 TNF-α、NSE 并不是一种智能因子，并不能直接反应患者的智能状态。但通过对 MID 患者不同病程阶段 CSF 中 TNF-α、NSE 浓度的变化观察，对客观反应 MID 患者脑细胞缺血缺氧性损害可能具有重要参考价值。

参考文献：

[1] Solerte S B, Cravello L, Ferrari E, *et al*. Overproduction of IFN-gamma and TNF-alpha from natural killer (NK) cells is associated with abnormal NK reactivity and cognitive derangement in Alzheimer's disease[J]. Ann N Y Acad Sci, 2000, 917(2): 331—340.

[2] Martens P, Raabe A, Johnsson P. Serum S-100 and neuron-specific enolase for prediction of regaining consciousness after cerebral ischemia[J]. Stroke, 1998, 29(11): 2 363—2 366.

[3] Barone F C, Arvin B, White R F, *et al*. Tumor necrosis factor-α A mediator of ischeic brain injury[J]. Stroke, 1997, 28(6): 1 233—1 244.

[4] Missler U, Wiesmann M, Friedrich C, *et al*. S-100 protein and neuron-specific enolase concentrations in blood as indicators of infarction volume and prognosis in acute ischemic stroke[J]. Stroke, 1997, 28(10): 1 956—1 960.

[5] Cunningham R T, Watt M, Winder J, *et al*. Serum neurone-specific enolase as an indicator of stroke volume[J]. Eur J Clin Invest, 1996, 26(4): 298—303.

[6] Ferrari E, Fioravanti M, Magri F, *et al*. Variability of interactions between neuroendocrine and immunological functions in physiological aging and dementia of the Alzheimer's type[J]. Ann N Y Acad Sci, 2000, 917(2): 582—596.

[7] Tarkowski E, Ringqvist A, Blennow K, *et al*. Intrathecal release of nitric oxide in Alzheimer's disease and vascular dementia[J]. Dement Geriatr Cogn Disord, 2000, 11(6): 322—326.

（编辑 陈聪连）

文章编号：1000-5404(2001)10-1239-01

个案与短篇

口腔尖锐湿疣 1 例

Report a case of oral condyloma acuminatum

林自华[1]，周亚平[2]，钱 江[3]，吕中法[1]，何云志[1]（[1] 第三军医大学附属新桥医院皮肤科，重庆 400037；[2] 四川省广安市人民医院，四川 广安 638001；[3] 解放军 175 医院，漳洲 363000）

患者，男，23 岁，因口腔粘膜反复溃破 2 年余，发现赘生物 1 d 于 2000 年 5 月 14 日求诊我科。2 年前无明显原因出现下唇粘膜溃破，能自愈，但易反复发作，吃硬食物时加重。昨日发现下唇粘膜有一花生米大赘生物。否认有口交史。3 月前不洁性交后 1 月包皮、龟头处出现菜花状赘生物，无自觉症状，自用“洁尔阴”外洗，效果差，遂于 2000 年 5 月 5 日来我科门诊，诊断为尖锐湿疣，并行激光烧灼术和干扰素治疗。

体格检查：下唇粘膜可见一花生米大乳头状赘生物，表面颜色灰暗，无破溃。

实验室检查：醋酸白试验(+)，PCR-HPV(+)。

诊断：尖锐湿疣。手术切除并送病理检查。

组织病理：角化过度伴角化不全，棘层肥厚，棘层上部可见较多的空泡细胞，肥厚的表皮呈乳头瘤样增生。真皮浅层见较多增生的毛细血管，周围有较多的淋巴细胞浸润。

讨论

尖锐湿疣是由某些类型的人类乳头瘤病毒(HPV)引起的增生性疾病，临床上较少见。男子好发于冠状沟、龟头、包皮系带、尿道口，女性多见于大小阴唇、阴蒂、宫颈、阴道和肛周。偶有生殖器以外部位感染[1]。目前认为尖锐湿疣主要通过直接性接触传播[2]，口腔尖锐湿疣发生可能与口交有关，对于生殖器以外部位损害的诊断建议取得病原学支持，以避免不必要的医疗纠纷。

本病需与疣状癌鉴别，口腔也为疣状癌的好发部位，表现为菜花状损害，但该病发病年龄较大，平均 50～60 岁，损害通常较大且持续时间长，病原学检查等可资鉴别。

关键词：尖锐湿疣；口腔
中图法分类号：R752.53 文献标识码：B

参考文献：

[1] 叶干运，陈锡唐，徐文严. 性病防治手册[M]. 第 2 版. 南京：江苏科学技术出版社，1998. 58—59.

[2] 杨国亮，王侠生，刘承煌. 现代皮肤病学[M]. 上海：上海医科大学出版社，1996. 376—377.

（编辑 郭建秀）

作者简介：林自华(1957—)，男，四川省资中县人，副主任医师，副教授，主要从事整形美容方面的研究，发表论文 10 余篇。电话：(023) 68755629

收稿日期：2000-09-14；修回日期：2000-12-07

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net