

血清 S100-β 蛋白对闭合性颅脑损伤患者 诊断及预后临床价值的研究*

朱娜^a, 陈博^b, 张小艳^c, 奚逢瑜^c, 张利侠^c

(陕西省人民医院 a. 科研处; b. 神经外科; c. 检验科, 西安 710068)

摘要:目的 检测闭合性颅脑损伤患者血清中 S100-β 蛋白水平, 分析其对该病诊断及预后评估的临床价值。方法 采用免疫定量分析法检测 31 例健康对照组、40 例重型颅脑损伤患者和 34 例轻型颅脑损伤患者入院时 S100-β 蛋白水平、受试者工作特征曲线(ROC)、预后 GOS 相关性分析, 探讨其对闭合性颅脑损伤的辅助诊断效能。结果 对照组、轻型及重型闭合性颅脑损伤组 S100-β 蛋白水平分别为 0.137 ± 0.025 , 0.192 ± 0.038 和 0.276 ± 0.097 ng/ml。与对照组相比, 轻型($F=0.126$, $P=0.008$)及重型闭合性颅脑损伤组($F=38.17$, $P=0.001$)血清 S100-β 蛋白水平均显著升高, 差异有统计学意义($P<0.01$)。轻型与重型颅脑损伤组间血清 S100-β 水平差异有统计学意义($P<0.05$)。血清 S100-β 蛋白鉴别对照组与轻型颅脑损伤组的 AUC 为 $0.870(95\% \text{ CI}: 0.776 \sim 0.964, P<0.01)$; S100-β 蛋白鉴别健康对照组与重型颅脑损伤组的 AUC 为 $0.914(95\% \text{ CI}: 0.850 \sim 0.978, P<0.01)$ 。颅脑损伤患者血清 S100-β 蛋白水平与预后 GOS 评分呈负相关($r=-0.792$, $P<0.01$)。结论 S100-β 蛋白在轻型及重型闭合性颅脑损伤患者血清中显著升高, 且与预后 GOS 评分呈负相关, 可用于颅脑损伤的辅助诊断及预后评估。

关键词: S100-β 蛋白; 颅脑损伤; 生化标志物

中图分类号: R651.15; R446.112 文献标志码: A 文章编号: 1671-7414(2017)05-059-03

doi: 10.3969/j.issn.1671-7414.2017.05.016

Clinical Value of Serum S100-beta Protein in the Diagnosis and Prognosis of Patients with Closed Craniocerebral Injury

ZHU Na^a, CHEN Bo^b, ZHANG Xiao-yan^c, XI Feng-yu^c, ZHANG Li-xia^c

(a. Scientific Research Division; b. Department of Neurosurgery;

c. Department of Clinical Laboratory, Shaanxi Provincial People's Hospital, Xi'an 710068, China)

Abstract: Objective To detect the level of S100-β protein in the serum of patients with closed craniocerebral injury and analyze its clinical value to assess the diagnosis and prognosis of the disease. **Methods** The expression of quantitative analysis method to detect 31 cases of healthy control group, 40 cases of patients with severe craniocerebral injury and 34 cases of craniocerebral injury patients on admission S100-β protein level by the receiver operating characteristic curve (ROC) analysis, to explore the correlation between the prognosis of GOS, closed craniocerebral injury diagnosis efficacy. **Results** In the control group, mild and severe closed craniocerebral injury group S100-β protein levels were 0.137 ± 0.025 , 0.192 ± 0.038 and 0.276 ± 0.097 ng/ml, respectively. Compared with the control group ($F=0.126$, $P=0.008$), light and heavy closed craniocerebral injury group ($F=38.17$, $P=0.001$) of serum S100-β protein levels were significantly increased, the difference was statistically significant ($P<0.01$). There were significant differences in the level of serum S100-β light and heavy craniocerebral injury group ($P<0.05$). Serum S100-β protein differential control group and brain injury group AUC $0.870(95\% \text{ CI}: 0.776 \sim 0.964, P<0.01)$. S100-β protein identification in healthy control group with severe craniocerebral injury group AUC was $0.914(95\% \text{ CI}: 0.850 \sim 0.978, P<0.01)$. The score was negatively correlated with serum S100-β protein level and the prognosis of craniocerebral injury in GOS ($r=-0.792$, $P<0.01$). **Conclusion** S100-β protein significantly increased in serum of light and heavy closed craniocerebral injury patients, and negatively correlated with the GOS score of patients, can be used for the auxiliary diagnosis and prognosis of craniocerebral injury.

Keywords: S100-β protein; craniocerebral injury; biochemical markers

闭合性颅脑损伤是发病率较高的脑外伤, 其致死率和致残率较其他外伤均明显升高。目前对于颅脑损伤的诊断主要依靠 MRI, CT 等影像学技术, 但影像学检查对于损伤程度较小, 且临床症状

较隐匿的轻度颅脑损伤患者的诊断以及对重度颅脑损伤患者的预后评估具有一定的局限性^[1,2]。近年研究表明, S100-β 蛋白集中分布于中枢神经系统中的星状胶质细胞, 是神经系统的特异性蛋白,

* 基金项目: 陕西省科学技术研究发展计划[2011K12-76], 西安市科技局科学发展计划项目[2016046SF/YX02(3)]。

作者简介: 朱娜(1982-), 女, 硕士, 主治医师, 主要研究方向为免疫学检验与临床疾病研究, E-mail: happybabyegg@163.com。

通讯作者: 张利侠(1970-)女, 硕士, 主任技师, 主要研究方向为免疫与微生物学检验。

也是脑神经胶质细胞完整性的标记蛋白。当脑损伤或血脑屏障受损时,脑脊液中迅速升高的 S100- β 蛋白通过血脑屏障快速进入外周血^[3]。因此,探讨闭合性颅脑损伤患者血清 S100- β 蛋白水平变化,评估其对该病尤其是临床症状隐匿的轻型闭合性颅脑损伤的价值,为颅脑损伤提供新的辅助诊断途径。

1 材料和方法

1.1 研究对象 选取 2016 年 9 月~2017 年 4 月于陕西省人民医院神经外科和急诊外科收治的 74 例闭合性颅脑损伤患者,均经头颅 CT, MRI 等相关检查明确诊断,符合诊断标准。根据格拉斯哥评分(glasgow coma scale, GCS 评分)分为重型组和轻型组:重型闭合性颅脑损伤(GCS 评分 ≤ 8 分)患者 40 例,男性 30 例,女性 10 例,平均年龄 46.30 ± 17.42 岁;轻型闭合性颅脑损伤(GCS 评分 > 12 分)患者 34 例,男性 23 例,女性 11 例,平均年龄 43.08 ± 15.26 岁;同时排除并发严重的心、肝、肺、肾等脏器功能障碍,血液、免疫系统疾病、胃肠道缺血、脑缺血、恶性肿瘤等相关疾病。采用格拉斯哥预后评分(GOS)评价颅脑损伤患者伤后 30 天的预后情况:死亡 1 分,植物状态 2 分,重度残疾 3 分,轻度残疾 4 分,恢复良好 5 分。评分 1~3 分定义为预后不良组,4~5 分定义为预后良好组。对照组随机选择与观察组性别年龄匹配的 31 例门诊健康体检者,其中男性 24 例,女性 7 例,平均年龄 49.87 ± 15.59 岁。

1.2 试剂和仪器 检测仪器采用武汉明德生物 POCT 免疫定量分析仪。S100- β 蛋白试剂由武汉明德生物科技股份有限公司提供。

1.3 方法

1.3.1 标本采集:按照《全国临床检验操作规程》第三版的标准,采集健康对照组、轻型及重型闭合

性颅脑损伤患者入院时清晨空腹静脉血 3ml 于含促凝剂的无菌真空采血管中,2 h 内 3 000 r/min 离心 5 min 后取血清进行测定。

1.3.2 S100- β 蛋白水平测定:采用免疫层析法检测血清 S100- β 蛋白,严格按照试剂说明书的方法进行操作。正常参考值:0.05~0.18 ng/ml,超出该范围为异常。同时进行实验室质量控制。

1.4 统计学分析 采用 SPSS17.0 统计软件进行数据处理与统计分析,样本计量资料以均值 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组间比较采用独立样本 t 检验,ROC 曲线分析计算 S100- β 判别重型颅脑损伤和轻型颅脑损伤的曲线下面积及其 95% 置信区间、临界值及敏感度、特异度。两组数据间相关性分析采用 Pearson 相关分析法。定义 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组血清 S100- β 蛋白水平比较 与对照组(0.137 ± 0.025 ng/ml)相比,重型闭合性颅脑损伤组(0.276 ± 0.097 ng/ml)及轻型闭合性颅脑损伤组(0.192 ± 0.038 ng/ml)之间血清 S100- β 蛋白水平平均显著升高,差异有统计学意义($F = 38.17, 0.126; t = -7.777, -6.624; P = 0.001, 0.008$);重型颅脑损伤组与轻型颅脑损伤组间血清 S100- β 蛋白水平差异有统计学意义($F = 4.775, t = 28.120, P < 0.001$)。

2.2 ROC 曲线分析结果 见图 1。ROC 曲线显示,血清 S100- β 蛋白区分健康对照组与轻型颅脑损伤组的 AUC 为 0.870(95% CI: 0.776~0.964, $P < 0.01$),Cut-off 值为 0.165 ng/ml,敏感度为 85.3%,特异度为 83.9%;S100- β 蛋白区分健康对照组与重型颅脑损伤组的 AUC 为 0.914(95% CI: 0.850~0.978, $P < 0.01$),Cut-off 值为 0.210 ng/ml,敏感度为 82.5%,特异度为 86.4%。

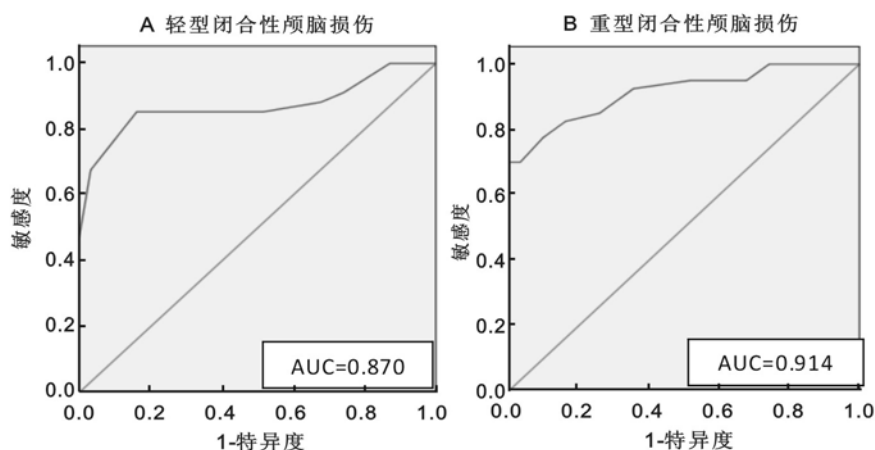


图1 S100- β 蛋白诊断轻型和重型闭合性颅脑损伤的 ROC 曲线分析

2.3 血清 S100- β 蛋白水平与颅脑损伤患者预后

血清 S100- β 蛋白水平在颅脑损伤患者预后好组($n=58, 0.189 \pm 0.083$ ng/ml)和预后差组($n=16, 0.291 \pm 0.077$ ng/ml)之间差异有统计学意义($P < 0.05$);根据相关性分析显示,颅脑损伤患者血清 S100- β 蛋白水平与预后 GOS 评分呈负相关($r = -0.792, P < 0.01$)。

3 讨论 近年来,随着神经生化标志物在脑外伤领域的大量研究,S100 β ,血清神经元特异性烯醇化酶(NSE)以及神经胶质纤维酸性蛋白(GFAP)等作为中枢神经系统损伤和预后评定的重要指标^[4,5]。但是,由于 NSE 的半衰期长^[6],很难评估患者的脑损伤是初次还是再次损伤,GFAP 对轻型颅脑损伤和判断预后有待证明等原因^[7],这些指标在临床上的应用还存在一定的局限性。

S100- β 是一类分子量较小的 EF 手型钙离子结合蛋白,是 S100 蛋白家族成员,也是其家族成员中最具有活性的成分,主要由中枢神经系统中的星形胶质细胞和少突胶质细胞及周围神经系统的雪旺细胞分泌^[8,9]。Astrand 等^[10]认为它是迄今最能反映脑损伤程度的特异性蛋白。本研究发现,与健康对照组比较,轻型和重型闭合性颅脑损伤患者血清 S100- β 蛋白水平明显升高,同时通过 ROC 曲线的分析,提示其对于闭合性颅脑损伤的判断具有较高的灵敏度和特异度。通过 S100- β 表达蛋白水平与预后判断的相关性分析发现,其水平越高,预后越差,水平越低,预后越好,两者之间为负相关。对于轻型闭合性颅脑损伤的患者,由于在影像学检查中无法看到病理损伤,我们通过对血清中 S100- β 蛋白水平检测发现,其表达水平较健康组明显升高,且对疾病的辅助诊断具有较高的灵敏度和特异度,提示 S100- β 蛋白对轻型颅脑损伤的诊断也具有重要意义。Egea 等^[11]在其研究中证实影像学上未发现异常病理改变之前,S100- β 蛋白的表达已显著升高,即 S100- β 蛋白可以预测到轻型颅脑损伤的发生。这点与我们的研究结论一致。Thelin 等^[12]的研究发现在轻型颅脑损伤的患者中,S100- β 蛋白水平高的患者有认知功能的紊乱,得出 S100- β 蛋白水平对轻微脑损伤患者预后具有重要价值。

综上所述,S100- β 是诊断闭合性颅脑损伤以及评估预后的重要指标,在轻型和重型闭合性颅脑损伤均有不同程度的升高,且升高水平与损伤的严重程度密切相关,因此,我们有必要进一步研究其生理功能、病理机制以及伤后在神经组织内的分布和表达程度,从而精确推断损伤的程度和预后。

参考文献:

- [1] 卜晓敏,宋佳希,樊春荔,等. 颅脑损伤患者血清 α II 血影蛋白裂解产物(SBDPs)水平检测的临床意义[J]. 现代检验医学杂志,2017,32(1):9-11,15.
Bu XM, Song JX, Fan CL, et al. Study on serum levels of SBDPs and their clinical significance in patients with traumatic brain injury[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2017, 32(1): 9-11, 15.
- [2] 侯明山,蔺鹏祯,杨 军,等. 血浆和肽素水平与脑外伤患者病情严重程度相关性研究[J]. 现代检验医学杂志,2016,31(4):98-99,103.
Hou MS, Lin PZ, Yang J, et al. Correlation study on plasma copeptin levels and disease severity degree of patients with brain injury[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2016, 31(4): 98-99, 103.
- [3] Zongo D, Ribereau-Gayon R, Masson F, et al. S100-B protein as a screening tool for the early assessment of minor head injury[J]. Annals of Emergency Medicine, 2012, 59(3): 209-218.
- [4] Preusser M, Capper D, Ilhan-Mutlu A, et al. Brain metastases: pathobiology and emerging targeted therapies[J]. Acta Neuropathol, 2012, 123(2): 205-222.
- [5] Pang X, Min J, Liu L, et al. S100B protein as a possible participant in the brain metastasis of NSCLC[J]. Med Oncol, 2012, 29(4): 2626-2632.
- [6] Tolan NV, Vidal-Folch N, Algeciras-Schimnich A, et al. Individualized correction of neuron-specific enolase (NSE) measurement in hemolyzed serum samples[J]. Clin Chim Acta, 2013, 424(4546): 216-221.
- [7] Pfortmueller CA, Drexel C, Krahenmann-Muller S, et al. S-100B concentrations are a predictor of decreased survival in patients with major trauma independently of head injury[J]. PLoS One, 2016, 11(3): e0152822.
- [8] Beaudoux JL, Laribi S. S100B protein serum level as a biomarker of minor head injury[J]. Ann Biol Clin (Paris), 2013, 71(1): 71-78.
- [9] Koh SX, Lee JK. S100B as a marker for brain damage and blood-brain barrier disruption following exercise[J]. Sports Med, 2014, 44(3): 369-385.
- [10] Astrand R, Undén J, Romner B. Clinical use of the calcium-binding S100B protein[J]. Methods Mol Biol, 2013(963): 373-384.
- [11] Egea-Guerrero JJ, Revuelto-Rev J, Murillo-Cabezas F, et al. Accuracy of the S100 β protein as a marker of brain damage in traumatic brain injury[J]. Brain Inj, 2012, 26(1): 76-82.
- [12] Thelin EP, Johannesson L, Nelson D, et al. S100B is an important outcome predictor in traumatic brain injury[J]. J Neurotrauma, 2013, 30(7): 519-528.

收稿日期:2017-06-09

修回日期:2017-07-19