

· 论著 ·

血清、脑脊液中 S-100B 在颅脑外伤损伤程度中的诊断意义

缪昌峰¹, 刘志雄^{1*}, 刘劲芳¹, 唐元辉¹, 张翼²

1. 中南大学湘雅医院神经外科, 湖南 长沙 410008

2. 河南邓州市人民医院神经外科, 河南 邓州 474150

摘要:目的 探讨血清、脑脊液中 S-100B 与颅脑外伤 (traumatic brain injury, TBI) 损伤程度的关系。方法 选择 45 例 TBI 患者按格拉斯哥昏迷分级 (GCS 评分) 分轻、中、重三组 (病例组), 采用酶联免疫吸附法 (ELISA) 测定 TBI 患者伤后第 1、3、5、7 天血清及脑脊液 S-100B 水平, 并选择 20 例与病例组相匹配的疝或静脉曲张手术病人以及健康体检自愿者的血清、脑脊液作为对照组, 分析血清及脑脊液 S-100B 水平与 TBI 损伤程度的相关性。结果 病例组血清、脑脊液 S-100B 水平较对照组明显升高 ($P < 0.01$; $P < 0.01$); TBI 患者 GCS 评分与血清及脑脊液 S-100B 水平比较呈负相关 ($r = -0.893$, $P < 0.01$; $r = -0.947$, $P < 0.01$); 血清、脑脊液 S-100B 在不同程度 TBI 间比较差异显著 ($P < 0.01$); 病例组血清和 CSF 中 S-100B 水平比较呈正相关; 结论 血清、脑脊液 S-100B 测定均可作为判断 TBI 程度的指标, 且各有特点。

关键词: 颅脑损伤; S-100B 蛋白; 脑脊液; 血清;

Diagnostic significance of S-100B protein in serum and cerebrospinal fluid in patients with TBI

MIAO Chang-Feng¹, LIU Zhi-Xiong^{1*}, LIU Jing-Fang¹, TAN Yuan-Hui¹, ZHANG Yi² Department of Neurosurgery, Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410008, China

Abstract: Objective To investigate the relationship between the extent of the damage in traumatic brain injury (TBI) and S-100B protein levels in serum and cerebrospinal fluid (CSF). **Methods** 45 cases of TBI patients were classified into three cohorts according to the Glasgow Coma Scale (GCS): minor grade, moderate and severe (case group), S-100B protein levels in serum and CSF were measured with ELISA in these patients 1, 3, 5, 7 days after the injury, and selected 20 cases in control group including operative patients with hernia or varicose vein and healthy volunteers, analyzed the relationship between S-100B levels in serum and CSF and the degree of TBI damage. **Results** Case groups have a significantly higher serum, CSF S-100B levels than control group ($P < 0.01$; $P < 0.01$); GCS in patients were negatively correlated with serum and CSF S-100B levels ($r = -0.893$, $P < 0.01$; $r = -0.947$, $P < 0.01$); Differences of S-100B levels in serum and CSF among minor grade, moderate and severe being significant ($P < 0.01$); Positive correlation was found between S-100B levels in serum and in CSF in case groups; **Conclusions** S-100B assay in serum and CSF can indicate the extent of lesion of TBI both, but with various characteristics.

Key words: traumatic brain injury; S-100B protein; CSF; serum

S-100B 蛋白是主要由中枢神经系统胶质细胞分泌的一种钙结合蛋白, 主要存在于脑组织中^[1]。自上世纪九十年代以来的大量研究均认为 S-100B 蛋白对中枢神经系统的损害具有高度特异性。当发生颅脑损伤时, 神经胶质细胞释放 S-100B 蛋白进入脑脊液 (Cerebro-Spinal Fluid, CSF) 中, 并通过

受损的血脑屏障进入血液, 测定脑脊液、血清 S-100B 蛋白含量可直接间接地反映颅脑损伤的严重程度^[1-7]。因此, 作者等收集了本院自 2011 年 3-10 月收治的 45 例不同程度的 TBI 患者不同时间段的血清、脑脊液标本并测定 S-100B 的浓度水平, 探讨其与颅脑外伤损伤程度的关系。

收稿日期: 2013-02-06; 修回日期: 2013-04-03

作者简介: 缪昌峰¹ (1981-), 男, 中南大学湘雅医院神经外科在读硕士研究生, 主治医师, 从事颅脑损伤临床研究

通讯作者: ^{1*} 刘志雄 (1969-), 男, 教授, 主任医师, 从事颅内肿瘤和颅脑损伤的临床研究。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选用伤前无神经系统疾病史,无严重肝肾功能不全,无严重复合伤的 TBI 患者,按 GCS 评分分轻、中、重三组。均于伤后 24 h 内入院,并经颅脑 CT 和/或 MRI 检查明确诊断,符合 TBI 诊断标准^[8],有腰穿禁忌证、住院时间短(<7 天或死亡)及因开颅有明显脑实质损伤手术可能导致 S-100B 浓度受影响的患者排除在外。其中男 32 例,女 13 例;年龄 16~78 岁,平均年龄(42.3 ± 2.1)岁;按病情严重程度分组:依照入院时格拉斯哥昏迷分级(glasgow coma scale, GCS)^[9]分为轻度组(GCS 评分 13~15 分)18 例,中度组(GCS 评分 9~12 分)15 例,重度组(GCS 评分 3~8 分)12 例。选 20 例与病例组相匹配的疝或静脉曲张手术病人以及健康体检自愿者作为对照组,均经颅脑 CT 和 MRI 检查排除中枢神经系统实质性损害,其中男 12 例,女 8 例;年龄 20~81 岁,平均年龄(41.6 ± 2.9)岁。均排除心、肺、肝、肾等重要脏器疾病,无休克及感染性疾病等。各组及各组间患者的性别、年龄比等差异无统计学意义($P > 0.05$),具可比性。

1.2 方法

1.2.1 标本采集 向研究对象或其家属说明研究情况,签署同意书,根据患者具体情况选取不同综合治疗方案。分别留取研究对象伤后(对照组留取一次脑脊液和晨起空腹肘静脉血)当天(1 d)、3 d、5 d、7 d 的肘静脉血及脑脊液标本各 5 ml 于 EDTA-Na2 抗凝管中,此过程中死亡患者按实际采集次数计算,振荡 15 分钟后,3000 rpm 离心 20 分钟,取上清液编号标记后放置 -20℃ 冷藏保存待测。

1.2.2 测定方法 S-100B 测定采用酶联免疫吸附法(ELISA),试剂盒均为德国 IBL 公司产品;仪器使用雷杜酶标全自动生化分析仪,所有测定均严格按照试剂盒说明书步骤操作。

1.3 统计学处理

应用 SPSS 17.0 统计软件,计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,多组计量资料比较采用单因素方差分析,相关性分析采用 Pearson 法, $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 血清、脑脊液 S-100B 蛋白水平病例组与对照组的比较

血清 S-100B 蛋白水平对照组与病例组比较差

异显著(病例组 $1.533 \pm 0.935 \mu\text{g/L}$; 对照组 $0.377 \pm 0.118 \mu\text{g/L}$, $P < 0.01$),脑脊液 S-100B 蛋白水平对照组与病例组比较差异显著(病例组 $1.712 \pm 1.017 \mu\text{g/L}$; 对照组 $0.414 \pm 0.135 \mu\text{g/L}$, $P < 0.01$)。

2.2 病例组 S-100B 水平与 GCS 评分的相关性分析

血清、脑脊液 S-100B 水平与 TBI 患者的 GCS 评分呈负相关,即血清、脑脊液 S-100B 水平越高, GCS 评分越低,病情越重,见表 1。

表 1 病例组血清、脑脊液 S-100B 水平与 GCS 评分的相关性

相关因素	血清 S-100B		脑脊液 S-100B	
	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值
GCS	-0.893	<0.01	-0.947	<0.01

2.3 对照组及各病例组血清、脑脊液 S-100B 水平比较

病例组血清、脑脊液 S-100B 较对照组明显升高($P < 0.01$),其中轻度组较对照组差异有统计学意义($P < 0.01$),中度组较轻度组差异有统计学意义($P < 0.01$),重度组较轻中度组升高,差异有统计学意义($P < 0.01$),见表 2。

表 2 病例组与对照组血清及脑脊液中 S-100B 测定结果 ($\mu\text{g/L}$)

组别	N	血清 S-100B	脑脊液 S-100B
对照组	20	0.377 ± 0.118	0.414 ± 0.135
轻度组	18	$0.701 \pm 0.256^*$	$0.747 \pm 0.274^\Delta$
中度组	15	$1.612 \pm 0.479^*$	$1.892 \pm 0.541^\Delta$
重度组	12	$2.684 \pm 0.723^*$	$2.935 \pm 0.682^\Delta$

*在血清中 S-100b 浓度各组间两两比较均有统计学差异($P < 0.01$)

$^\Delta$ 在脑脊液中 S-100b 浓度各组间两两比较均有统计学差异($P < 0.01$)

2.4 病例组血清与脑脊液 S-100B 水平的相关性分析

血清和 CSF 中 S-100B 比较经 Pearson 法分析呈正相关($r = 0.889$, $P < 0.01$),即病例组血清与脑脊液 S-100B 变化趋势是一致的,见表 3。

表 3 病例组血清与脑脊液 S-100B 水平的相关性

相关因素	N	<i>r</i>	<i>P</i> 值
血清 S-100b	45	0.889	<0.01
脑脊液 S-100b	45		

2.5 各病例组血清与脑脊液 S-100B 水平不同时期的动态变化

轻、中、重度组伤后第 1 天 S-100B 水平即迅速升高,轻度组伤后即逐步下降,中重度组伤后第 3 天左右达高峰,中度组第 5 天即有所回落,且回落较明显,重度组回落缓慢,伤后第 7 天仍维持在较高水平。

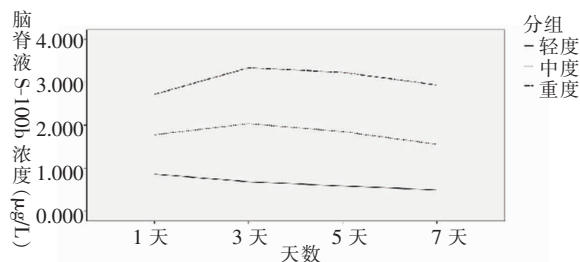


图 1 脑脊液 S-100b 浓度在不同病例组中的变化趋势

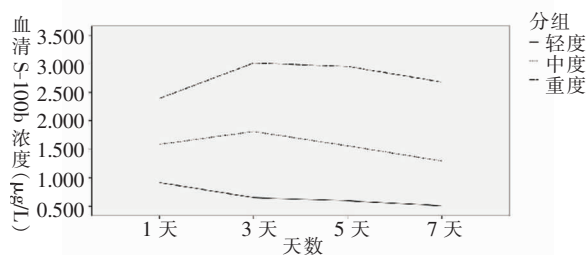


图 2 血清 S-100b 浓度在不同病例组中的变化趋势

3 讨论

1965 年 S-100 蛋白由 Moore^[10] 于牛脑组织中发现。目前认为 S-100B 蛋白是一种钙传感器蛋白,主要存在于脑组织中,并通过钙离子信号转导途径在细胞基因表达、增殖、分化、凋亡、肌肉收缩中发挥着重要作用。S-100B 在 TBI 的病理生理变化中发挥着双重作用,S-100B 蛋白在颅脑创伤后迅速升高,高达 $2.0 \mu\text{g/l}$ 时与预后不良有关^[11]。低浓度 ($< 2.0 \mu\text{g/l}$) 的 S100B 具有促进神经修复和生长的作用,而高浓度 ($> 2.0 \mu\text{g/l}$) 的 S-100B 因可通过 NO 依赖途径诱导神经元死亡,或在钙离子的参与下可以调节依赖 p53 基因细胞的生长抑制和凋亡而具有神经毒性。S-100B 正常情况下不能透过 BBB,正常成年人血清中含量甚微,且无明显的年龄、性别差异。当发生 TBI 时,S-100B 蛋白由损伤的神经细胞释放至细胞间液及脑脊液中,并通过受损的 BBB 进入血液,使血液、脑脊液中 S-100B 迅速升高,故测定脑脊液和血清 S-100B 蛋白含量可直接间接地反映 TBI 的严重程度及病情演变。S-100B 可较早的反映 TBI 后病理生理改

变,其重要价值在能反映细胞水平上的损伤程度,在影像学出现异常前即可在血液、脑脊液中检测出其升高,并且与临床症状及影像学变化高度一致^[4-7]。本组实验结果显示,TBI 患者血清、脑脊液 S-100B 水平显著高于对照组 ($P < 0.01$);并且病例组 S-100B 水平与 GCS 评分呈负相关,即颅脑损伤程度越重,GCS 评分越低,S-100B 水平越高;轻度组、中度组、重度组血清、脑脊液 S-100B 水平两两比较差异有统计学意义 ($P < 0.01$),轻度组较对照组显著升高 ($P < 0.01$),中度组较轻度组显著升高 ($P < 0.01$),重度组较轻度组显著升高 ($P < 0.01$),所以血清、脑脊液 S-100B 水平可以较客观反映颅脑损伤的严重程度;血清、脑脊液 S-100B 水平在病例组中成正相关,两者变化趋势一致。从变化趋势看,轻度组 S-100B 伤后持续下降,中重度组伤后 3 天达高峰,中度组伤后 5 天即回落,但是重度组 S-100B 水平持续高水平。Bloomfield^[2] 认为颅脑损伤后 S-100B 蛋白升高后很快下降则提示病情好转,而下降后再次升高或者持续升高,则预示继发性损伤出现或原发性损伤加重。而血清、脑脊液 S-100B 蛋白浓度依赖以下因素^[12]:血脑屏障的破坏程度,巨噬细胞和(或)蛋白酶引起的降解,脑损伤的严重程度及范围。Vajtr 等^[13] 认为不管是颅脑局部性还是广泛性损伤,S-100b 等标记物的动态变化能反映 BBB 或轴索损伤的不同病生变化。所以测定 TBI 患者血液和 CSF 中 S-100B 蛋白的浓度及变化既能反映原发性脑损伤的程度又能反映继发性损害的出现,同时了解颅脑损伤的不同病生变化,动态观察其浓度的变化可反映病情的演变,指导临床治疗^[2,6]。另外,因本组研究资料病例数有限,尤其是重度组,S-100B 水平与颅脑损伤部位的关系有待进一步的更大样本量的研究。

TBI 的诊断及程度评估在临床主要依靠伤情、GCS 评分和影像学检查。但是颅脑损伤伤情的不确定性及患者的主观表达的不准确,加上病情的动态演变,单纯依靠伤情、GCS 评分和影像学检查来评估具有一定的局限性,尤其是昏迷患者,其中重度颅脑损伤的病情判断尤为重要,周国俊等^[14] 认为重型颅脑损伤入院时血清 S-100B 水平增高与疾病的发生相关,是判断脑损伤程度较客观的指标,其含量越高,脑损伤程度越重,且可区分不同类型的脑损伤,可作早期监测重型颅脑损伤的特异

性指标。Müller 等^[15]认为在轻度颅脑损伤中血清 S-100B 蛋白检测有高敏感性及阴性预测价值,有助于减少 CT 的使用率。Matek 等^[16]证明脑震荡患者血清 S-100B 水平明显升高,而醉酒和头皮损伤患者 S-100B 水平无明显升高,S-100B 水平有助于上述患者的鉴别诊断。另外影像学检查尚不适用于如生命体征不稳定、使用呼吸机的危重患者,在此种情况下,往往无法进行上述检查而延误诊断和治疗。因此,作为能够定量评估 TBI 的神经生化指标,监测 S-100B 水平为临床提供了一种新的手段。笔者认为 S-100B 应该成为影像学检查的重要补充并有助于是否选择影像学检查的筛选依据。本组资料中也有例外,有 1 例中度组患者早期 S-100B 水平较高,但病情较重,推测可能与损伤部位或类型有关。

综上所述,TBI 作为临床急危重症疾病,及时、准确的临床诊断及预判直接决定了神经外科医师治疗及观察,和患者预后及病情变化有着密切联系。S-100B 作为对中枢神经系统损伤有高度特异性的敏感指标,因其具有准确、及时、可靠、简单易行特点,检测血清、脑脊液 S-100B 可以为临床提供和传统 GCS 评分、影像学检查相结合的神经生化定量指标,以指导 TBI 程度的诊断,把握病情演化,指导治疗。血清和脑脊液 S-100B 蛋白检测均具有统计学意义,但变化趋势是一致的,且血液标本易于获取,无中枢系统感染的危险。但对于有行腰穿指征来明确诊断或具治疗目的的患者行脑脊液 S-100B 蛋白检测是可行的。

参 考 文 献

- [1] Geyer C, Ulrich A, Grfe G, et al. Diagnostic value of S-100b and neuron-specific enolase in mild pediatric traumatic brain injury. *J Neurosurg Pediatrics*, 2009, 4(4): 339-344.
- [2] Bloomfield SM, McKinney J, Smith L, et al. Reliability of S-100b in predicting severity of central nervous system injury. *Neurocrit Care*, 2007, 6(2): 121-138.
- [3] Müller K, Towned W, Biasca N, et al. S-100b serum level predicts computed tomography findings after minor head injury. *J Trauma*, 2007, 62(2): 1452-1456.
- [4] Korfias S, Stranjalis G, Boviatis E, et al. Serum S-100 B protein monitoring in patients with severe traumatic brain injury. *Intensive Care Med*, 2007, 33(2): 255-260.
- [5] De Kruijk JR, Leffers P, Menheere PP, et al. S-100 β and neuron-specific enolase in serum of traumatic brain injury patients: a comparison with health controls. *Acta neuroscand*, 2001, 103(3): 175-179.
- [6] Hayakata T, Shiozaki T, Tasaki O, et al. Changes in CSF S-100 β and cytokine concentrations in early-phase severe traumatic brain injury. *Shock*, 2004, 22(2): 102-107.
- [7] Herrmann M, Jost S, Kviti S, et al. Temporal profile release of neurobiochemical markers of brain damage after traumatic brain injury is associated with intracranial pathology as demonstrated in cranial computerized tomography. *J Neurotrauma*, 2000, 17(2): 113-122.
- [8] 王忠诚主编. 神经外科学. 第 1 版. 武汉: 湖北科学技术出版社, 2005, 27: 32.
- [9] Teasdale G, Jennett B. Assessment of coma and impaired consciousness. A practical Scale. *Lancet*, 1974, 2(7872): 81-84.
- [10] Moore BW. A soluble protein characteristic of the nervous system. *J Biophys Commun*, 1965, 19(6): 739-744.
- [11] Petzold A, Green AJ, Keir G, et al. Role of serum S-100 as a nearly predictor of high intracranial pressure and mortality in brain injury: a pilot study. *Crit Care Med*, 2002, 30(12): 2705-2710.
- [12] Nygaard O, Langbakk B, Romner B. Age and sex-related changes of S-100 protein concentrations in cerebrospinal fluid and serum in patients with no previous history of neurological disorder. *J Clin Chem*, 1997, 43: 541-545.
- [13] Vajtr D, Benada O, Linzer P, et al. Immunohistochemistry and serum values of S-100B, glial fibrillary acidic protein, and hyperphosphorylated neurofilaments in brain injuries. *J Soud Lek*, 2012, 57(1): 7-12.
- [14] 周国俊, 郝志鹏, 李俊, 等. 重型颅脑损伤患者血清 S-100 β 及 CRP 的检测及其临床意义. *华中科技大学学报医学版*, 2012, 41(3): 370-374.
- [15] Müller B, Evangelopoulos DS, Bias K, et al. Can S-100B serum protein help to save cranial CT resources in a peripheral trauma centre? A study and consensus paper. *J Emerg Med*, 2011, 28(11): 938-940.
- [16] Matek J, Vajtr D, Krška Z, et al. Protein S100b in differential diagnosis of brain concussion and superficial scalp injury in inebriated patients. *J Rozhl Chir*, 2012, 91(10): 545-549.