

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2018.15.007

血清 S100- β 蛋白在急性脑梗死中的临床应用研究^{*}黄洪琳, 伍树芝[△]

(湖南省人民医院/湖南师范大学附属第一医院检验科, 长沙 410016)

摘要:目的 研究血清 S100- β 蛋白在急性脑梗死(ACI)诊断及预后中的应用价值。方法 收集 73 例 ACI 患者(ACI 组)和 50 例有类似症状的非 ACI 患者(对照组)血清,采用固相免疫层析技术测定血清 S100- β 蛋白水平。用美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分来评估神经功能缺损程度,评价 S100- β 蛋白与 NIHSS 评分之间的关系。随访 3 个月,采用改良 Rankin 量表(mRS)评估神经功能恢复状态,比较预后不良组和预后良好组之间 S100- β 蛋白水平的差异。运用受试者工作特征(ROC)曲线评价 S100- β 蛋白在 ACI 的诊断和预后中的应用价值。结果 ACI 组 S100- β 蛋白水平高于对照组($P<0.05$)。不同神经功能缺损组之间 S100- β 蛋白水平比较,差异有统计学意义($P<0.05$),S100- β 蛋白水平随着患者神经功能缺损程度的加重而呈上升趋势。S100- β 蛋白水平与 NIHSS 评分呈正相关($r=0.673, P=0.000$)。预后不良组 S100- β 蛋白水平明显高于预后良好组,差异有统计学意义($P<0.05$)。S100- β 蛋白与 mRS 评分呈正相关($r=0.668, P=0.000$)。ROC 曲线显示,血清 S100- β 蛋白水平对 ACI 诊断的 AUC=0.809,灵敏度为 65.8%,特异度为 82.0%;预测预后不良的 AUC=0.905,灵敏度为 89.5%,特异度为 90.5%。结论 血清 S100- β 蛋白水平可作为评价 ACI 病情严重程度的生物标志物,且对 ACI 的预后有良好的预测价值,但 S100- β 蛋白单独测定对 ACI 的诊断价值有限。

关键词: S100- β 蛋白; 急性脑梗死; 神经功能缺损

中图法分类号:R743.3

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2018)15-2214-04

Clinical application research of serum S100- β protein in acute cerebral infarction^{*}HUANG Honglin, WU Shuzhi[△]

(Department of Clinical Laboratory, Hunan Provincial People's Hospital/the First Hospital

Affiliated to Hunan Normal University, Changsha, Hunan 410016, China)

Abstract: **Objective** To investigate the application value of serum S100- β protein concentration in the diagnosis and prognosis of acute cerebral infarction (ACI). **Methods** A total of 73 patients with ACI (ACI group) and 50 non-stroke patients with similar symptoms (control group) were enrolled in this study. The content of serum S100- β protein was determined by solid phase immune chromatography. The degree of neurological deficits was assessed by the National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) score. Evaluated the relationship between the level of S100- β protein and NIHSS score. Evaluated the recovery of neurological function according to the modified Rankin scale (mRS) score in the follow-up after 90 days and the difference between levels of S100- β protein of patients with poor prognosis and good prognosis was compared. The receiver operating characteristic (ROC) curve was used to evaluate the value of S100- β protein in the diagnosis and prognosis of ACI. **Results** The level of S100- β protein was higher in ACI group than that of control group ($P<0.05$). There was significant difference on S100- β protein between different nerve functional impairment groups ($P<0.05$), and the level of S100- β protein showed an upward trend with the degree of neurological impairment. The level of S100- β protein positively correlated with NIHSS score ($r=0.673, P=0.000$). The level of S100- β protein in poor prognosis group was significantly higher than that in good prognosis group ($P<0.05$). The level of S100- β protein positively correlated with mRS score ($r=0.668, P=0.000$). The ROC curve showed that the diagnostic performance of S100- β protein detection was as follows: AUC was 0.809, sensitivity was 65.8%, specificity was 82.0%. The predictive performance of S100- β protein for poor prognosis was as follows: AUC was 0.905, sensitivity was 89.5%, specificity was 90.5%. **Conclusion** S100- β protein could be used as a biomarker to evaluate the severity of ACI. S100- β protein is the preferable predictor for the

^{*} 基金项目:湖南省自然科学基金资助项目(2017JJ2161)。作者简介:黄洪琳,女,主管技师,主要从事生化检验研究。 [△] 通信作者, E-mail: wushuzhi2008@126.com。

prognosis of ACI, but single detection of S100- β protein shows limited value in the diagnosis of ACI.

Key words: S100- β protein; acute cerebral infarction; nerve functional impairment

急性脑梗死(ACI)是目前最常见的致死率较高的脑血管疾病,严重危害人类生命健康^[1]。ACI 的及时诊断和治疗对患者后期的功能恢复尤为重要,有助于减轻患者的功能残疾,提高患者生活质量,减轻家庭和社会负担。有研究表明,血清 S100- β 蛋白可能是预测脑梗死预后的一项生物标志物^[2-3]。本研究旨在进一步探讨血清 S100- β 蛋白水平在 ACI 诊断及预后中的应用价值,为临床应用提供实验室依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2015 年 11 月 1 日至 2016 年 10 月 31 日本院马王堆院区 ACI 住院患者 73 例纳入 ACI 组,所有病例均符合 2014 年中国 ACI 诊治指南^[4],并经过头颅 CT 和/或 MRI 证实。ACI 组中男 43 例(58.9%),女 30 例(41.1%),年龄 47.0~86.0 岁,平均(68.7 $\pm$ 9.9)岁。选择同期本院 50 例非 ACI 患者纳入对照组,对照组患者有以下类似 ACI 症状,包括头痛 13 例,眩晕 24 例,肢体乏力 8 例,面部感觉改变 3 例和精神改变 2 例,经头颅 CT 和/或磁共振证实无结构改变,排除脑 ACI。对照组中男 24 例(48.0%),女 26 例(51.0%),年龄 48.0~83.0 岁,平均(65.2 $\pm$ 9.4)岁。2 组患者性别、年龄等一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。所有患者要求症状发作 48 h 内入院。排除并发脑出血、恶性肿瘤、头部外伤、严重的脏器功能衰竭、严重感染、自身免疫性疾病、接受了溶栓治疗和外科手术治疗的患者。所有研究对象均对本研究知情同意,且本研究经过本院伦理委员会批准后进行。

1.2 方法

1.2.1 血清 S100- β 蛋白的检测 所有 ACI 患者均在入院后即刻抽取静脉血,使用武汉明德生物科技股份有限公司生产的免疫分析仪及 S100- β 蛋白检测试剂盒,采用固相免疫层析技术检测血清 S100- β 蛋白水平。本研究中所用试剂盒对 S100- β 蛋白的检测限为 0.08~10.0 ng/mL。正常参考值范围为 <0.18 ng/mL。

1.2.2 神经功能缺损程度评估 采用美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分评估 ACI 患者神经功能缺损程度^[5],根据 NIHSS 评分将 73 例 ACI 患者分为重型脑梗死组(16 例,NIHSS 评分>15 分)、中型脑梗死组(36 例,NIHSS 评分 4~15 分)和轻型脑梗死组(21 例,NIHSS 评分<4 分)。

1.2.3 随访及预后评估 对入选病例均随访 3 个月,随访时间从入院即刻开始计算,随访方法:电话随访、定期门诊随访、患者再入院随访。2 例患者因 ACI

再发重新入住神经内科,因此这 2 例患者不纳入 3 个月随访改良 Rankin 量表(mRS)评分分组,另有 10 例患者失访,本研究有效随访 61 例,记录随访期内患者预后情况,并根据 mRS 评分评价患者神经功能恢复状况,分为预后不良组(19 例,mRS 评分 3~6 分,其中 6 分为死亡)及预后良好组(42 例,mRS 评分 0~2 分)。

1.3 统计学处理 采用 SPSS22.0 统计软件进行数据处理及统计学处理。计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。非正态性分布的计量资料以中位数(四分位数间距)[$M(QR)$]表示,2 组样本之间比较采用 Wilcoxon 秩和检验,多组间比较采用 Kruskal-Wallis H 检验。相关分析采用 Spearman 相关性分析。采用受试者工作特征(ROC)曲线评价 S100- β 蛋白在 ACI 的诊断和预后中的价值。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 ACI 组与对照组 S100- β 蛋白水平比较 ACI 组与对照组 S100- β 蛋白水平分别为 0.185(0.049)、0.165(0.016) ng/mL,ACI 组明显高于对照组,差异有统计学意义($Z=-5.810, P=0.000$)。

2.2 不同神经功能缺损程度组 S100- β 蛋白水平比较及相关分析 重、中和轻型脑梗死组 S100- β 蛋白水平分别为 0.229(0.065)、0.188(0.047)、0.170(0.014) ng/mL,3 组比较,差异有统计学意义($Z=29.443, P=0.000$)。重型脑梗死组 S100- β 蛋白水平高于中型脑梗死组($Z=-3.306, P=0.003$)和轻型脑梗死组($Z=-5.425, P=0.000$),中型脑梗死组 S100- β 蛋白水平高于轻型脑梗死组($Z=-2.939, P=0.010$),差异均有统计学意义($P<0.05$)。且 S100- β 蛋白水平与患者 NIHSS 评分呈正相关($r=0.673, P=0.000$),见图 1。

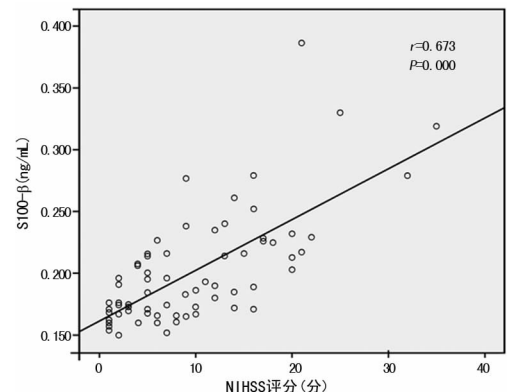


图 1 S100- β 蛋白与 NIHSS 评分的相关性分析

2.3 不同神经功能恢复组之间 S100- β 蛋白水平比较及其与 mRS 评分的相关分析 预后不良组与预后良

好组 S100-β 蛋白水平分别为 0.232(0.054)、0.176(0.028) ng/mL,预后不良组明显高于预后良好组,差异有统计学意义($Z = -5.032, P = 0.000$)。S100-β 蛋白与 mRS 评分呈正相关($r = 0.668, P = 0.000$)。见图 2。

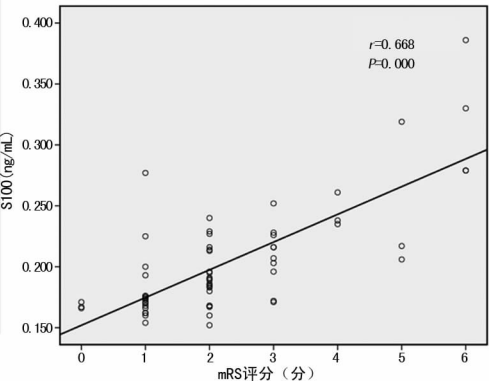
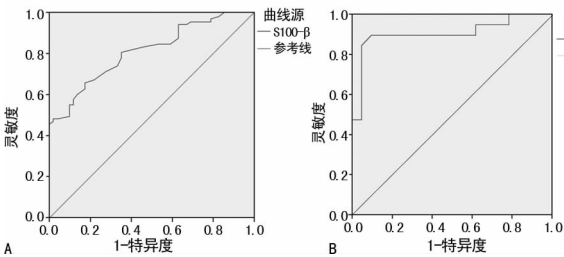


图 2 S100-β 蛋白与 mRS 评分的相关性分析

2.4 S100-β 蛋白检测对 ACI 诊断价值及预后判断的 ROC 曲线分析 S100-β 蛋白诊断 ACI 的最佳临界值为 0.173 ng/mL,此时灵敏度为 65.8%,特异度为 82.0%, $AUC = 0.809$;S100-β 蛋白对 ACI 预后预测的最佳临界值为 0.215 g/mL,灵敏度为 89.5%,特异度为 90.5%, $AUC = 0.905$ 。见图 3。



注:A 图为 S100-β 蛋白检测对 ACI 诊断价值;B 图为 S100-β 蛋白检测对 ACI 预后判断价值

图 3 S100-β 蛋白检测对 ACI 诊断和预后判断的 ROC 曲线分析

3 讨 论

临床对 ACI 的诊断和治疗评估有许多方法和标准,通常多采用 NIHSS 评分,以及 CT、MRI 等影像设备进行观测。在临床实践中,这些方法可能都存在一些不足,这也促使临床工作者去探索一些简单方便、不受条件限制,同时也能辅助诊断 ACI 和预测临床预后的其他技术手段。

S100-β 蛋白是一种酸性钙结合蛋白,富集于中枢神经系统的神经胶质细胞及神经元细胞中。当脑部神经组织受到损伤时,S100-β 蛋白释放进入脑脊液中,同时血脑屏障受到损伤,导致血液中 S100-β 蛋白水平的升高。神经元及胶质细胞的受损越严重,患者血清中 S100-β 蛋白增加就会越多^[6]。ACI 症状发作后 8~10 h 血清 S100-β 蛋白开始升高,72 h 后达到高峰,96 h 后开始下降^[7]。S100-β 蛋白的性质非常稳

定,不受溶血等因素的干扰,从而被广泛作为 ACI 的评估标志物^[8]。有报道显示,在亚洲人群中血清 S100-β 与 ACI 有着较强的相关性,可能是 ACI 诊断和治疗的重要临床指标^[9]。

本研究检测了 ACI 患者和症状类似的非 ACI 患者(对照组)血液中 S100-β 蛋白水平,结果显示 ACI 组 S100-β 蛋白水平明显高于对照组,差异有统计学意义($P = 0.000$)。本研究认为 S100-β 蛋白可作为 ACI 辅助诊断的一项生物标志物,与 LI 等^[9]的 Meta 分析结果相似。不同神经功能缺损组 S100-β 蛋白水平比较,差异有统计学意义($P = 0.000$),且重型梗死组 S100-β 蛋白水平高于中型梗死组和轻型梗死组,中型梗死组 S100-β 蛋白水平高于轻型梗死组。相关分析显示,S100-β 蛋白水平与 NIHSS 评分呈显著正相关($r = 0.673, P = 0.000$),S100-β 蛋白水平随着神经功能缺损程度的加重而呈上升趋势。脑组织缺血性损伤越严重,经受损的血脑屏障进入血液中的 S100-β 蛋白越多,血液中的 S100-β 蛋白水平也就越高,而高水平的 S100-β 蛋白导致患者神经功能的进一步受损^[10]。因此,本研究认为血清 S100-β 蛋白水平可以用于评估 ACI 的严重程度,有助于临床医生根据病情的严重程度及时采取相应的治疗措施。

3 个月的随访结果显示,预后不良组 S100-β 蛋白水平要明显高于预后良好组($P = 0.000$)。经 Spearman 相关性分析发现,S100-β 蛋白与 mRS 评分呈显著正相关($r = 0.668, P = 0.000$),随着 S100-β 蛋白水平的上升,mRS 评分呈现上升趋势。本研究结果表明,S100-β 蛋白水平与 ACI 患者的预后密切相关,S100-β 蛋白水平越高,患者神经功能恢复情况越差。

ROC 曲线分析显示,S100-β 蛋白在区分 ACI 和症状相似的非 ACI 患者的准确度为中等($AUC = 0.809, P < 0.05$),最佳截断值为 0.173 ng/mL,灵敏度为 65.8%,特异度为 82.0%。可见,S100-β 蛋白单独检测在 ACI 诊断方面的灵敏度不够高,所以本研究认为单独检测 S100-β 蛋白对于 ACI 的诊断价值有限,需要与其他生物标志物一起联合检测来提高诊断准确度。但 S100-β 蛋白对预测 ACI 患者预后不良有较高的准确度($AUC = 0.905, P < 0.05$),最佳截断值为 0.215 ng/mL,灵敏度为 89.5%,特异度为 90.5%。本研究认为,S100-β 蛋白水平可作为评价患者神经功能恢复状况的良好指标,能较好地预测 ACI 预后不良的发生。

因此,本研究认为血清 S100-β 蛋白可用于辅助诊断 ACI,可作为评价 ACI 病情严重程度的生物标志物,且对 ACI 的预后有良好的预测价值,但 S100-β 蛋白单独检测对 ACI 诊断价值有限,应与其他生物标志物联合检测以提高诊断准确度。(下转第 2220 页)

病例对照研究,以明确其应用价值。

参考文献

- [1] ZAYED B, ELSHARKAWY A, ABDOL M, et al. Assessment of hepatic fibrosis by fibroscan in Egyptian chronic hemodialysis patients with chronic hepatitis C (genotype 4): a single-center study[J]. Saudi J Kidney Dis Transpl, 2017, 28(4): 764-773.
- [2] CHON Y E, PARK J Y, MYOUNG S M, et al. Improvement of liver fibrosis after Long-Term antiviral therapy assessed by fibroscan in chronic hepatitis B patients with advanced fibrosis[J]. Am J Gastroenterol, 2017, 112(6): 882-891.
- [3] BAO S, ZHENG J, LI N, et al. Serum MicroRNA levels as a noninvasive diagnostic biomarker for the early diagnosis of hepatitis B virus-related liver fibrosis[J]. Gut Liver, 2017, 11(6): 860-869.
- [4] XIE C X, MA B, WANG N, et al. Comparison of serological assessments in the diagnosis of liver fibrosis in bile duct ligation mice[J]. Exp Biol Med, 2017, 242(14): 1398-1404.
- [5] POURNIK O, ALAVIAN S M, ESLAMI S. Can we accurately assess liver fibrosis with fibroscan (R) using fewer valid measurements? [J]. Yonsei Med J, 2013, 54(2): 541-542.
- [6] JUN B G, PARK W Y, PARK E J, et al. A prospective comparative assessment of the accuracy of the FibroScan in evaluating liver steatosis[J]. PLoS One, 2017, 12(8): e182784-e182798.
- [7] 王春艳, 纪冬, 邵清, 等. 肝脏弹性与慢性肝病患者的营养状况的关系研究[J/CD]. 中国肝病杂志(电子版), 2015, 7(1): 32-36.

(上接第 2216 页)

参考文献

- [1] 曹颖, 朱巧谋, 范银银, 等. 血清 S100B、MMP-2 及炎症标志物测定在氯吡格雷治疗急性缺血性脑 ACI 的临床意义[J]. 检验医学与临床, 2015, 12(18): 2710-2712.
- [2] NGUYEN D N, HUYGHENS L, WELLENS F, et al. Serum S100B protein could help to detect cerebral complications associated with extracorporeal membrane oxygenation (ECMO)[J]. Neurocrit Care, 2014, 20(3): 367-374.
- [3] YE H, WANG L, YANG X K, et al. Serum S100B levels may be associated with cerebral infarction: a meta-analysis[J]. J Neurolog Sci, 2015, 348(1/2): 81-88.
- [4] 中华医学会神经病学分会, 中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国急性缺血性脑 ACI 诊治指南 2014[J]. 中华神经科杂志, 2015, 48(4): 246-257.
- [5] 金艳, 张春和. S100 β 蛋白、NSE 与急性脑梗死的相关性研究[J]. 中国卫生检验杂志, 2012, 22(2): 249-251.
- [6] 汤菲, 安黎云, 贾志然. 动态观察急性脑梗死患者血清 S100B 蛋白的表达与神经功能缺损程度的关系[J]. 检验

- [8] MITANCHEZ D, JACQUEMINET S, NIZARD J A, et al. Effect of maternal obesity on birthweight and neonatal fat mass: a prospective clinical trial[J]. PLoS One, 2017, 12(7): e181307-e181321.
- [9] LEITE F, LEITE A, SANTOS A, et al. Predictors of sub-clinical inflammatory obesity: plasma levels of leptin, very low-density lipoprotein cholesterol and CD14 expression of CD16⁺ monocytes[J]. Obes Facts, 2017, 10(4): 308-322.
- [10] 赵中原, 张超, 李方跃, 等. 肝硬化患者血清瘦素水平变化及临床意义[J]. 肝胆外科杂志, 2016, 24(1): 25-28.
- [11] ZHOU M C, ZHU L X, CUI X L, et al. Influence of diet on leukocyte telomere length, markers of inflammation and oxidative stress in individuals with varied glucose tolerance: a Chinese population study[J]. J Nutr, 2016, 15(39): 1-10.
- [12] LEWANDOWSKI K C, STOJANOVIC N, PRESS M A, et al. Raised concentrations of lipid peroxidation products (LPO) in pregnant women with impaired glucose tolerance[J]. Ann Agr Env Med, 2014, 21(2): 429-434.
- [13] JENWITHEESUK A, NOPPARAT C, MUKDA S A, et al. Melatonin regulates aging and neurodegeneration through energy metabolism, epigenetics, autophagy and circadian rhythm pathways[J]. Int J Mol Sci, 2014, 15(9): 16848-16884.
- [14] WANG X Y, CHRYSOVERGIS K, KOSAK J, et al. hNAG-1 increases lifespan by regulating energy metabolism and insulin/IGF-1/mTOR signaling [J]. Aging, 2014, 6(8): 690-704.

(收稿日期: 2018-02-18 修回日期: 2018-04-27)

医学与临床, 2014, 11(16): 2216-2217.

- [7] BONAVENTURA A, LIBERALE L, VECCHIÉ A, et al. Update on inflammatory biomarkers and treatments in ischemic stroke[J]. Int J Mol Sci, 2016, 17(12): 1967.
- [8] WANG L L, JIANG J, DU L T, et al. The prognostic value of serum pregnancy-associated plasma protein A, S100 and high sensitivity C-reactive protein in acute ischemic stroke patients without heparin administration[J]. Clin Biochem, 2014, 47(16/17): 187-191.
- [9] LI K, JIA J J, WANG Z F, et al. Elevated serum levels of NSE and S-100 beta correlate with increased risk of acute cerebral infarction in Asian populations [J]. Med Sci Monit, 2015, 21: 1879-1888.
- [10] NAJJAR S, PEARLMAN D M, DEVINSKY O, et al. Neurovascular unit dysfunction with blood-brain barrier hyperpermeability contributes to major depressive disorder: a review of clinical and experimental evidence[J]. J Neuroinflamm, 2013, 10(1): 142-143.

(收稿日期: 2018-02-08 修回日期: 2018-05-07)