论著

文章编号:1000-5404(2005)14-1494-03

脑出血患者血清S100b蛋白与神经功能损害的相关性研究

廖群纷,梁德胜,王为民,刘 宁 (兰州医学院附属第二医院神经内科,兰州 730030)

提 要:目的 探讨脑出血患者血清S100b蛋白与神经功能损害的相关性。**方法** ①病例分组:ICH组,37例;对照组,30例(健康体检者)。②测试方法:采用双抗体夹心ELISA法测定患者血清S100b蛋白含量;患者急性期头颅CT扫描,根据多田公式($V=S\times L\times Slice\times\pi/6$)计算血肿体积;急性期采用CSS量表评价患者神经功能,恢复期(发病后3个月)采用Barthel指数评定患者日常生活能力。**结果** ICH急性期血清S100b蛋白水平显著高于对照组($P<0.01$);ICH急性期血清S100b蛋白含量与血肿体积、CSS评分均呈显著正相关($n=37$, $r=0.965$, $P<0.01$; $n=37$, $r=0.949$, $P<0.01$),与Barthel指数呈显著负相关($n=37$, $r=-0.972$, $P<0.01$)。**结论** 测定ICH患者急性期血清S100b蛋白含量有助于评价血肿体积、神经功能缺损及预后。

关键词:脑出血;S100b蛋白;头颅CT扫描;CSS量表;Barthel指数

中图法分类号:R322.81; R446.11; R743.34 **文献标识码**:A

Association of serum protein S100b in intracerebral hemorrhage patients with nerve function lesion

LIAO Qun-fen, LIANG De-sheng, WANG Wei-min, LIU Ning (Department of Neurology, The Second Affiliated Hospital, Lanzhou Medical College, Lanzhou 730030, China)

Abstract: Objective To investigate the relationship between serum protein S100b in intracerebral hemorrhage (ICH) patients and brain damage. **Methods** A total of 37 hypertensive cerebral hemorrhage patients, 24 male and 13 female, were enrolled as intracerebral hemorrhage (ICH) group, aged from 45 to 85 years with an average of (69.2±8.9) years. The control group were matched with ICH group, including 30 healthy subjects, 19 male and 11 female, aged 52 to 70 (61.2±5.0) years. The concentration of serum protein S100 was detected using double antibody sandwich ELISA. Evaluation of blood volume was calculated with the fomula based on cranial CT data: $V=S\times L\times Slice\times\pi/6$. The nerve function of the patients was evaluated by the CSS during acute phase and Barthel index score at 3 month after stroke. **Results** Serum protein S100 concentration was significantly elevated in patients with ICH (0.54±0.41 μg/L), as compared to controls (0.17±0.04 μg/L) ($P<0.01$). Serum of protein S100 concentration showed a positive correlation with CSS ($r=0.949$, $P<0.01$) and blood volume ($r=0.965$, $P<0.001$), and a negative correlation with Barthel index score ($r=-0.972$, $P<0.01$). **Conclusion** The detection of serum protein S100 concentration of ICH patients at the acute phase is conducive to predict blood volume, degree of nerve lesion and the long-term neurological outcome.

Key words: intracerebral hemorrhage; protein S100b; cranial computed tomography; Chinese stroke score; Barthel index score

S100蛋白是1965年由Moore发现并命名的一组酸性钙结合蛋白,分为3种基本亚型:S100a(αβ)、S100b(ββ)和S100a0(αα)。其中S100b可作为中枢神经损伤的生化标志物,测定血清和脑脊液(CSF)中S100b蛋白浓度有助于临床上判断神经组织的病灶大小、治疗效果和预后,在缺血性中风、脑外伤、脑肿瘤等的研究中应用较多,但在脑出血(intracerebral hemorrhage, ICH)的研究应用较少。由于脑出血患者均伴随不同程度的高颅压,腰椎穿刺收集CSF具有危险性,因此本研究只测定脑出血患者血清S100b蛋白浓度,以探讨其与脑出血神经功能损害的相关性。

1 对象与方法

1.1 病例选择及分组

脑出血组(ICH)选择高血压脑出血病人37例,其中男24

作者简介:廖群纷(1969-),女,重庆市奉节县人,硕士研究生,主治医师,主要从事脑血管病方面的的研究。电话:(0816)2492398

收稿日期:2005-03-15;**修回日期**:2005-05-29

例，女 13 例，年龄 45～85(69.2±8.9)岁。经详细询问病史、体格检查，经头颅 CT 扫描证实，符合 1995 年第 4 届全国脑血管学术会议诊断标准，并排除肿瘤、肾病和其它中枢系统疾病。对照组 30 例，其中男 19 例，女 11 例，年龄 52～70(61.2±5.0)岁。为同期健康体检者。

1.2　标本采集和测试

1.2.1　标本采集和测试　　于急性期(92.97±8.83 h)清晨抽取肘静脉血 3 ml，不抗凝，静置 0.5～3 h 后常温下离心(3 000 r/min，15 min)，留取血清 0.5 ml，立即放入 -20 ℃冰箱保存待测。采用双抗体夹心 ELISA 法。试剂盒由第四军医大学生理学教研室提供，操作严格按试剂盒说明书进行。

1.2.2　神经功能损害的评定　　急性期与采血同时经过详细检查，采用 CSS 评分，恢复期于发病后 3 个月评定 Barthel 指数。

1.2.3　出血量测定　　患者入院后 4 d 内头颅 CT 扫描，以 OM 线为基线，层厚 10 mm，根据多田公式($V = S \times L \times Slice \times \pi/6$)计算血肿体积。

1.3　统计学处理

测定数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示。采用 SPSS 12.0 软件进行统计学处理。因数据为非正态分布，故组间差异采用威尔克逊秩和检验(Wilcoxon rank sum W test)，相关性检验采用 Spearman 等级相关分析。

2　结果

2.1　脑出血患者和对照组血清 S100b 蛋白

脑出血患者血清 S100b 蛋白含量[(0.54±0.41) μg/L，n=37]与对照组[(0.17±0.04) μg/L，n=30]比较显著增高，差异有统计学意义($P<0.01$)。

2.2　脑出血患者血肿体积和神经功能评定

脑出血患者血肿体积 10～96 ml，51.81±25.41 ml；急性期 CSS 评分为 10～45，30.89±11.42；恢复期(发病后 3 个月)Barthel 评分为 10～80，40.29±20.33。

2.3　脑出血患者血清 S100b 蛋白与血肿体积和神经损害的相关性

脑出血患者急性期 S100b 蛋白含量与血肿体积、CSS 评分均呈显著正相关($n=37$，$r=0.965$，$P<0.01$；$n=37$，$r=0.949$，$P<0.01$)，与 Barthel 指数呈显著负相关($n=37$，$r=-0.972$，$P<0.01$)。

3　讨论

脑出血的神经损伤源于血肿的原发性损伤外，更重要的是继发性损伤，主要包括脑水肿、脑细胞的毒性损伤及继发性缺血等，其病理生理机制复杂，至今仍不十分明确。据报道，脑出血患者 CSF 或血清中 S100b 蛋白值升高的峰值时间在第 3～5 天，与脑水肿的高峰时间一致，因此推测 S100 蛋白可能参与脑出血的病理生理过程。王景周等[1]观察脑出血患者 CSF 中 S100 水平与出血侧大脑半球阻抗值显著正相关，证实脑出血患者 CSF 中 S100 蛋白水平与脑水肿具有相关性，提示 S100 蛋白可能参与脑出血后脑水肿的形成。本研究结果显示脑出血患者急性期血清 S100b 蛋白水平显著增高，并与血肿体积、急性期 CSS 评分、恢复期 Barthel 指数具有显著相关性，提示测定血清 S100b 蛋白水平可作为脑出血后脑损伤的生化指标，有助于评价血肿体积、神经功能缺损及远期预后。

脑内 S100b 主要由活化的星形胶质细胞产生，生理量时具有神经生长因子样作用，作用于神经元及其生长环境，影响神经系统的发生、发展和维持。然而，在体及体外实验均表明细胞外 S100b 在高浓度状态下对神经组织具有不利影响。Hu 等[2]在星形胶质细胞培养中加入微摩尔浓度的 S100b，培养 48 h 结果显示星形胶质细胞凋亡细胞数百分数明显增高，证实 S100b 刺激 NO 合酶的 mRNA 水平及其酶活性增加，通过 NO 途径诱导细胞凋亡。另外，S100b 蛋白能调节蛋白质磷酸化，通过增加细胞膜对 Ca^{2+} 的通透性和促进细胞内 Ca^{2+} 库释放 Ca^{2+} 来调节细胞内钙，大量的 S100b 诱导磷酸肌醇的水解，提高细胞内 Ca^{2+} 水平，造成细胞内 Ca^{2+} 超载，进而诱导 tau 蛋白磷酸化和神经元凋亡。Ca^{2+} 超载不仅引起神经细胞蛋白质和磷脂代谢紊乱，导致严重的细胞毒性脑水肿，而且也是引起脑血管痉挛、血脑屏障通透性增加，从而使血管源性水肿加剧的重要因素。细胞内 Ca^{2+} 超载是多种因素导致脑损伤后细胞死亡的最后共同通路，李燕华等[3,4]通过实验性大鼠脑出血研究发现，血肿周围组织及细胞内浓度与脑水肿同步增高，因此推测 Ca^{2+} 超载可能参与脑出血后脑水肿的形成。S100b 还通过调节蛋白激酶 C(PKC)、钙调蛋白(CaM)[5]磷酸化而影响其活性，活化的 PKC 和 CaM 可诱导即早基因和应激基因(如热休克蛋白 70)的表达，这些基因和其它多种基因共同参与细胞死亡或生存的调控。

S100b 蛋白与缺血性中风的相关性研究中发现[6,7]，血清或 CSF 中 S100b 蛋白水平与梗塞体积、神经功能障碍及神经恢复具有显著相关性。邱勇等[8]通过中等剂量电离辐照，发现大鼠脑内 S100 免疫反应胶质细胞表达显著增加，提示脑内星形胶质细胞可能参与了大鼠脑辐射后的早期病理过程。根据目前资料看，S100 可能在多种原因引起的脑损伤的多个环节起作用，其作用无特异性。

根据本研究结果及目前资料看，测定血清或 CSF 中 S100b 蛋白含量可作为脑损伤的生化指标，反应多种原因引起的脑损伤的程度，但在病因诊断方面无帮助。在脑出血和脑梗塞急性期，测定血清和/或 CSF 中 S100b 蛋白浓度有助于评价病灶体积、神经功

能缺损程度，并且可用于预测预后，指导治疗。测定CSF或/和血清S100b蛋白浓度在临床上有一定的应用前景。

参考文献：

[1] 王景周，徐志熊，高 唱，等. 脑出血患者脑脊液IL-1β、S-100蛋白与脑水肿的相关性研究[J]. 重庆医学，2004，33(6)：805－806.

[2] Hu J, Van Eldik L J. S100 beta induces apoptotic cell death in cultured astrocytes *via* a nitric oxide-dependent pathway[J]. Biochim Biophys Acta, 1996, 1313(3): 239－245.

[3] 李燕华，孙善全. 大鼠脑出血后血肿周围Ca^{2+}浓度的变化与磷酸化CaMKII表达的实验研究[J]. 中风与神经疾病杂志，2004，21(1)：7－9.

[4] 李燕华，孙善全. 大鼠脑出血后AQP4 mRNA的表达与Ca^{2+}关系的探讨[J]. 中国急救医学，2003，23(7)：437－439.

[5] Leal R B, Frizzo J K, Tramontina F, *et al*. S100b protein stimulates calcineurin activity[J]. Neuroreport, 2004, 15(2): 317－320.

[6] 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): 1956－1960.

[7] Buttner T, Weyers S, Postert T, *et al*. S-100 protein: serum marker of focal brain damage after ischemic territorial MCA infarction[J]. Stroke, 1997, 28(10): 1961－1965.

[8] 邱 勇，石 梅，魏丽春，等. 中等剂量(20 Gy)电离辐照后早期大鼠脑内S-100免疫反应胶质细胞的动态变化[J]. 中国神经科学杂志，2002，18(2)：495－498，510.

（编辑 龙 亮）

个案与短篇

文章编号：1000-5404(2005)14-1496-01

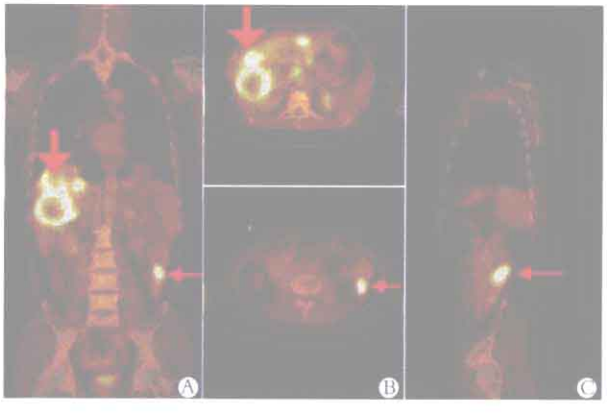
^{18}F-FDG PET/CT显像诊断结肠癌伴肝多发转移1例

Colonic adenocarcinoma with multiple metastases in liver diagnosed with ^{18}F-FDG PET/CT imaging: a case report

李前伟[1]，厉红民[1]，黎 川[2]，黄定德[1]，黎海涛[2]，陈 霖[2]（第三军医大学西南医院：[1]核医学中心，[2]放射科，重庆 400038）

1 临床资料

男性，58岁，纳差、消瘦、右上腹疼痛2个月，于我院就诊。CT扫描示肝多发占位，肝癌肝内转移或肝转移瘤可能性大。^{18}F-FDG PET/CT融合图像见肝左、右叶多个大小不等的明显异常高代谢灶，其中右叶中份病灶中央有明显放射性减低区，降结肠中段见一约3.8 cm×5.5 cm×3.6 cm局限性异常核素浓聚影，提示降结肠恶性病变伴肝内多发转移(图1)。于2003年9月8日入院，查体一般情况尚可，腹平软，未触及包块与结节，无压痛、反跳痛，肝、脾肋缘下未扪及，肝、脾区无叩痛，肠鸣正常，余无异常发现。实验室检查：ECA 80 ng/ml(正常<15 ng/ml)，AFP 10 ng/ml，其余检查正常。X线胸片示左侧胸膜粘连；结肠镜示距肛门88 cm处降结肠环形狭窄，局部粘膜肿胀不平，疑降结肠癌，活组织病理学检查示结肠粘膜组织慢性炎症。2003年9月11日行"降结肠癌根治术"，术中见降结肠肿块距脾曲约2.0 cm，大小约4.0 cm×6.0 cm×4.0 cm，与周围组织无明显粘连，未见肿大淋巴结；肝脏表面可触及大量质硬结节，最大约5.0 cm×7.0 cm。病理诊断为(结肠)中分化管状腺癌。结肠癌术后恢复良好，于2003年9月25日全愈出院。



A：冠状断层；B：横断层；C：矢状断

图1 结肠癌伴肝内多发转移^{18}F-FDG PET/CT融合图像

2 讨论

大肠癌在我国的发病率居恶性肿瘤第5位，降结肠癌占大肠癌的3.4%，主要经淋巴转移，血行转移多见于肝脏。左半结肠癌主要表现为慢性进行性肠梗阻，患者大多有顽固性便秘，亦可间以排便次数增加，或大便表面带血等，结合纤维结肠镜检查不难确诊。本例降结肠癌以纳差、消瘦、右上腹疼痛为主要症状，缺乏典型的临床表现，且间断性大使带血4个月的情况

（下转1499页）

作者简介：李前伟(1963－)，男，贵州省安顺市人，博士，副主任医师，副教授，主要从事肿瘤分子核医学显像与治疗方面的研究。电话：(023)68754422

收稿日期：2005-03-01；修回日期：2005-04-22