文章编号:1000-5404(2014)03-0283-04

论著

血清中S-100B、GFAP的水平对创伤性脑外伤的诊断及病情评估价值

夏小辉,周昌龙,贺学农,张光伟 (402160 重庆,重庆医科大学附属永川医院神经外科)

[摘要] **目的** 探讨分析血清中S-100B和胶质纤维酸性蛋白(glial fibrillary acidic protein,GFAP)对创伤性脑外伤(traumatic brain injury,TBI)的诊断及病情评估的价值。**方法** 选择2012年3月至2013年3月我科诊治的TBI患者65例。另选40例骨折患者及20名健康患者作为对照。采用ELISA法动态检测其血清S-100B和GFAP水平,分析其对TBI的诊断价值及与病情变化的动态关系。**结果** TBI患者伤后6 h血清S-100B、GFAP水平均显著高于对照组($P<0.01$),S-100B的水平明显高于GFAP($P<0.01$),两者ROC曲线下的面积分别为0.838、1.0;两者均于第2天达峰值水平[分别为(0.54±0.14)μg/L、(5.18±2.06)ng/L]。在伤后数天血清中GFAP、S-100B水平均与患者病情严重程度及Marshall CT分类呈明显正相关($P<0.01$),并且与脑组织损伤的严重程度关系密切。**结论** S-100B和GFAP对TBI具有较高的诊断及动态病情评估价值,联合应用可进一步提高准确性。

[关键词] S-100B;胶质纤维酸性蛋白;创伤性脑外伤;诊断;评估
[中图法分类号] R341; R446.112; R651.1 [文献标志码] A

Value of serum S-100B and GFAP levels for diagnosis and severity evaluation of traumatic brain injury

Xia Xiaohui, Zhou Changlong, He Xuenong, Zhang Guangwei (Department of Neurosurgery, Yongchuan Hospital, Chongqing Medical University, Chongqing, 402160, China)

[**Abstract**] Objective To investigate the value of serum levels of S-100B and glial fibrillary acidic protein (GFAP) for diagnosis and severity evaluation in traumatic brain injury (TBI) patients. Methods Sixty-five TBI patients in our department from March 2012 to March 2013 were selected. Forty cases of fracture patients and 20 healthy patients were used as control. The serum levels of S-100B and GFAP were tested *via* ELISA to analyze their diagnostic value for TBI and relationship with severity of TBI patients. Results In the TBI patients in 6 h after injury, the serum levels of S-100B and GFAP were significantly higher than those in the control group ($P<0.01$), with S-100B level significantly higher than GFAP ($P<0.01$), had the area under the ROC curve of 0.838 and 1.0, respectively, and both reached the peak in the second day (0.54±0.14 μg/L and 5.18±2.06 ng/L, respectively). The serum levels of GFAP and S-100B were significantly positively correlated with the severity and Marshall CT classification of TBI patients in a few days after injury ($r>0.65$, $P<0.01$), and also had close relationship with the severity of brain tissue injury. Conclusion There is important diagnostic and dynamic evaluation value of serum levels of S100B and GFAP for TBI diagnosis and severity evaluation, especially by combined application.

[**Key words**] S-100B; glial fibrillary acidic protein; traumatic brain injury; diagnosis; evaluation

Corresponding author: Zhou Changlong, E-mail:582745843@qq.com

创伤性脑外伤(traumatic brain injury,TBI)是全世界青壮年的主要致死、致残原因,给社会及家庭造成了极大的精神压力和心理负担。在世界范围内其每年发生率为150~450/10万[1]。如何快速、早期、高效诊断TBI对临床治疗和判断预后起着极为重要的作用。S-100B蛋白是近年来TBI标志物研究的热点,它由中枢神经系统星形胶质细胞和周围神经系统的施万细胞分泌,在TBI后通过破坏的血脑屏障进入血液。但S-100B可能存在颅外来源,因而不能单独用于评估TBI的严重程度。胶质纤维酸性蛋白(glial fibrillary

[通信作者] 周昌龙,E-mail:582745843@qq.com
[优先出版] http://www.cnki.net/kcms/detail/51.1095.R.20131014.0941.002.html(2013-10-14)

acidic protein,GFAP)是构成中枢神经系统星形细胞重要的构架成分,是专门的中枢神经系统(CNS)表达蛋白,无任何颅外来源;在TBI后进入血浆从而间接反映颅脑损伤的严重程度。本研究试图通过联合动态检测TBI患者血清中S-100B和GFAP的浓度探讨其对TBI损伤程度的评估价值。

1 材料与方法

1.1 临床资料

选择本科2012年3月至2013年3月收治的急性TBI患者65例,男性36例,女性29例。年龄为17~67(42.8±14.3)岁。其中脑震荡5例,急性硬膜外及硬膜下血肿14例,脑挫裂伤30例,广泛脑挫裂伤伴脑内血肿16例。所有患者经CT或磁共振检查确诊,经追问病史排除心、肺、肾疾病,感染,其他中枢神经病变和其他慢性疾病,外伤时无其他严重合并伤。入院时轻型脑伤[格拉斯哥昏迷评分(Glasgow coma scale,GCS)13~15分]22例,中型脑伤(GCS 9~12分)32例,重型脑伤(GCS 3~8分)11例。创伤对照组:40例骨折患者(非颅脑损伤且无中枢神经系统病变),男性22例,女性18例,年龄为18~65(40.2±15.5)岁。健康对照组:20名健康体检自愿者作为对照组,男性12例,女性8例,年龄为19~60(39.5±16.3)岁,排除中枢神经系统病变患者。TBI患者与创伤对照组、健康对照组在年龄、性别方面比较无统计学差异($P>0.05$)。见表1。

表1 TBI组及对照组的一般临床资料

组别	n	性别比(男/女)	年龄(岁)
健康对照组	20	12/83	9.5±16.3
创伤对照组	40	22/18	40.2±15.5
TBI组	65	36/29	42.8±14.3

1.2 方法

TBI患者均在受伤后6 h,1、2、3、5、7、10 d抽取静脉血标本并进行GCS评分(排除镇静剂或其他药物的影响),并于伤后6 h,1、2、3 d行颅脑CT扫描。骨折对照患者在伤后6 h抽取一次静脉血标本。健康体检自愿者体检时抽取一次静脉血。所有标本以3 000 r/min离心10 min后分离血清,-80 ℃冰箱保存待测。采用Abnova公司的GFAP和S-100B的ELISA试剂盒对标本进行检测,检测仪器采用Bio-Rad酶标仪,操作方法严格按说明书进行。

1.3 统计学处理

计量资料以$\bar{x}\pm s$表示,采用SPSS 19.0统计软件进行方差分析,相关性比较行Spearman等级相关分析,并绘制ROC曲线。

2 结果

2.1 S-100B、GFAP水平及对TBI的诊断价值及其动态变化水平

TBI患者伤后6 h测得血清中S-100B、GFAP浓度,对比发现两者水平均明显高于与健康对照组及创伤对照组($P<0.01$),S-100B的水平明显高于GFAP($P<0.01$)。见表2。绘制ROC曲线发现S-100B、GFAP曲线下面积(AUC)分别为0.838、1.0。当S-100B浓度在0.33 μg/L时具有较高的敏感性及特异性(分别为0.615、0.917),当GFAP浓度在1.23 ng/L时具有较高的敏感性及特异性(均为1.000)。见图1。通过动态监测发现TBI患者血清中S-100B、GFAP水平均在第2天达峰值水平[分别为(0.54±0.14)μg/L、(5.18±2.06)ng/L],并于第4~6天进入平台期。见图2、3。

表2 TBI组及对照组血清中S-100B、GFAP水平($\bar{x}\pm s$)

组别	n	S-100B(μg/L)	GFAP(ng/L)
健康对照组	20	0.19±0.09[a]	0.05±0.02[ab]
创伤对照组	40	0.21±0.07[a]	0.07±0.01[ab]
TBI组	65	0.35±0.12	5.94±0.52

a:$P<0.01$,与TBI组比较;b:$P<0.01$,与S-100B比较

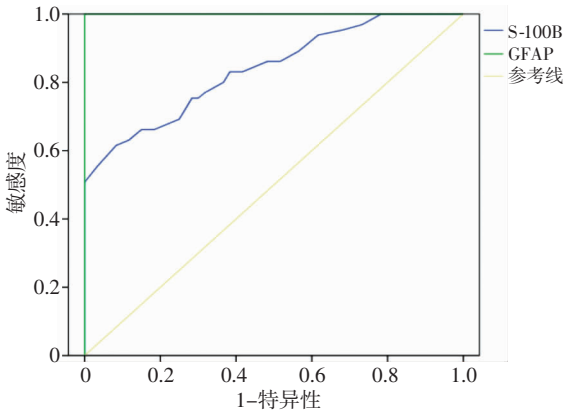


图1 血清中S-100B、GFAP对TBI诊断水平的ROC曲线图

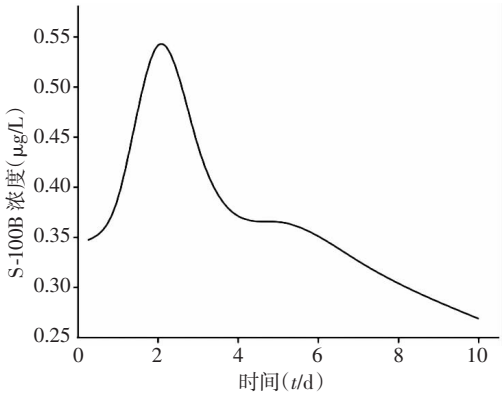


图2 TBI患者血清中S-100B的动态变化

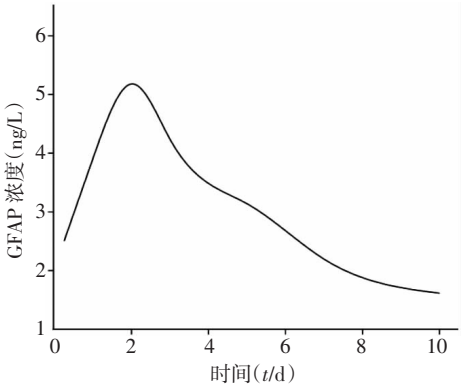


图3 TBI患者血清中GFAP的动态变化

表3 TBI患者血浆中S-100B及GFAP浓度与Marshall CT分类的关系($\bar{x} \pm s$)

CT分类	6 h			1 d			2 d			3 d		
	n	S-100B(μg/L)	GFAP(ng/L)	n	S-100B(μg/L)	GFAP(ng/L)	n	S-100B(μg/L)	GFAP(ng/L)	n	S-100B(μg/L)	GFAP(ng/L)
1	20	0.24±0.08	1.65±0.55	20	0.31±0.05	2.76±0.66	20	0.43±0.08	3.43±0.80	20	0.35±0.08	2.90±0.72
2	28	0.35±0.07	2.35±0.59	28	0.38±0.56	3.66±0.96	28	0.52±0.10	4.93±1.18	28	0.43±0.08	3.96±1.06
3	9	0.43±0.03	3.12±0.30	8	0.44±0.06	4.52±0.59	7	0.64±0.08	6.49±1.15	7	0.51±0.07	5.34±0.86
4	6	0.51±0.10	4.39±0.62	7	0.53±0.11	6.67±0.57	7	0.75±0.06	8.84±1.25	7	0.61±0.07	6.87±1.29
5	2	0.58±0.07	4.81±0.52	2	0.60±0.03	6.87±1.63	2	0.85±0.15	9.93±1.87	2	0.69±0.21	8.38±1.06
r值		0.775	0.788		0.727	0.744		0.760	0.806		0.719	0.755
P值		<0.01	<0.01		<0.01	<0.01		<0.01	<0.01		<0.01	<0.01

表4 TBI患者血浆中S-100B及GFAP浓度与不同时段脑伤严重程度的关系($\bar{x} \pm s$)

检测因子	n	6 h	1 d	2 d	3 d	5 d	7 d	10 d
S-100B(μg/L)								
轻型TBI组	22	0.23±0.07	0.32±0.06	0.42±0.06	0.35±0.07	0.30±0.06	0.24±0.06	0.20±0.05
中型TBI组	32	0.38±0.07	0.40±0.06	0.59±0.08	0.48±0.07	0.38±0.06	0.36±0.06	0.29±0.06
重型TBI组	11	0.50±0.09	0.52±0.10	0.78±0.08	0.63±0.10	0.53±0.08	0.49±0.07	0.47±0.06
r值		0.773	0.681	0.868	0.803	0.745	0.817	0.761
P值		<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
GFAP(ng/L)								
轻型TBI组	22	1.52±0.39	2.59±0.52	3.42±0.06	2.83±0.56	2.25±0.34	1.65±0.26	1.24±0.27
中型TBI组	32	2.63±0.52	4.10±0.66	5.74±0.86	4.72±0.74	3.46±0.47	3.39±0.34	1.79±0.22
重型TBI组	11	4.13±0.80	6.43±0.94	8.98±1.23	7.38±1.15	5.10±0.62	3.39±0.51	2.52±0.32
r值		0.861	0.877	0.897	0.894	0.901	0.870	0.840
P值		<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

2.2 各组血浆中S-100B及GFAP浓度与Marshall CT分类的相关性

通过在TBI患者伤后6 h,1、2、3 d动态监测血浆中S-100B、GFAP浓度及行CT扫描发现,伤后相同时间CT分类级别越高两者在血浆中的水平就越高。通过统计分析发现在各个时间点血浆中S-100B、GFAP浓度均与Marshall CT分类呈明显正相关。($r>0.70$,$P<0.01$)。见表3。

2.3 各组血浆中S-100B及GFAP浓度与病情严重程度的相关性

在TBI患者伤后6 h,1、2、3、5、7、10 d动态监测血浆中S-100B、GFAP浓度发现,患者病情越严重,各个时间点血浆中S-100B、GFAP浓度也越高。统计分析发现,两者的水平均与TBI患者病情的严重程度呈明显正相关($r>0.65$, $P<0.01$)。见表4。

2.4 血浆中S-100B及GFAP浓度与颅脑损伤种类的关系

在TBI患者伤后6 h,按脑组织损伤严重程度分为急性硬膜外血肿、急性硬膜下血肿及脑挫裂伤。通过检测中型TBI患者血清中S-100B、GFAP浓度发现,两者的浓度在3种类型的损伤中依次升高,通过统计分析发现三者水平具有统计学差异($P<0.05$)。见表5。

表5 TBI患者血浆中S-100B及GFAP浓度与颅脑损伤种类的关系

损伤类型	n	S-100B(μg/L)	GFAP(ng/L)
脑挫裂伤	21	0.40±0.07	3.01±0.61
急性硬膜下血肿	5	0.36±0.06[a]	2.14±0.41[a]
急性硬膜外血肿	6	0.33±0.08[ab]	1.71±0.31[ab]

a:$P<0.05$,与脑挫裂伤比较;b:$P<0.05$,与急性硬膜下血肿比较

3 讨论

随着社会经济和工业化的发展,TBI的发病率和患病率仍呈上升趋势,为此目前国内外都十分重视TBI的基础研究和临床工作[2]。对于颅脑外伤的诊断及可靠的预后判断对患者、临床医生都显得非常重要。

目前对于TBI的诊断及评估方法主要有GCS评分,神经影像学(CT、MRI)检查,然而TBI患者由于采用麻醉剂、镇静剂或其他药物可能会对评估产生影响;同时神经影像学技术也仅用于测定TBI是否局限或弥散,均不能解释任何TBI所涉及的生化级联机制。虽然CT、MRI已被证实对急性TBI的监测和定位有应用价值,但CT扫描轻型颅脑损伤检测的灵敏度不足,MRI扫描有较高的分辨率却无法得到广泛应用,因此限制了患者的临床评估[3]。因此目前国内外很多人

致力于TBI的相关生物标记物,应用这些标记物判断TBI的严重程度,鉴别患者TBI的发病急死亡风险,判断TBI患者的预后。

S-100B蛋白是从牛脑浸液中分离出的一种高度酸性钙结合蛋白,富含苯丙氨酸,相对分子质量21×10^3,它在中性饱和硫酸铵溶液中100%溶解而命名为S-100B蛋白。S-100B蛋白是目前研究最为广泛的TBI标志之一,是一种钙离子结合蛋白,广泛分布于神经组织中,涉及各种基于钙依赖性的调节细胞内功能,例如蛋白磷酸化、酶活化、细胞增殖和分化、细胞骨架组分的动态变化、膜结构的形成、细胞内钙稳态、炎性反应以及细胞氧化损伤的保护等,是轴突的生长因子[4]。TBI后,S-100B由损伤的神经胶质细胞释放,并通过破坏的血脑屏障使血液中S-100B升高[5]。血清中S-100B水平与脑损伤程度有密切关系,可以作为脑损伤后神经生化新标志物[6]。然而S-100B可能存在颅外来源,近期研究表明S-100B除脑组织表达最高外,在脂肪组织、皮肤及肌肉组织中也发现有S-100B表达[7]。通过本研究发现TBI患者伤后血清中S-100B水平显著升高,明显高于对照组,通过ROC曲线发现具有较高的诊断价值,同时其动态变化与病情严重程度具有较高的相关性。其峰值水平为伤后第2天,可能与原发性损伤相关。第4~6天进入平台期,可能与继发的脑水肿相关。

GFAP是英国学者在1971年首先从多发性硬化病患者的白质硬化斑块中分离得到的,是星形胶质细胞中8~10 nm的中间丝,相对分子质量为50×10^3,是构成胶质细胞的重要骨架成分,常常出现在核周和胞质中,是中间纤维丝蛋白家族中的重要成分。现有研究表明GFAP是细胞破坏的指示剂[8]。GFAP是专门的CNS表达蛋白,无任何颅外来源,这使GFAP成为CNS损伤的特异蛋白[9]。近年来临床研究表明,脑损伤后血清GFAP蛋白升高,并且其水平与创伤严重程度相关[10]。通过本研究发现TBI患者伤后血清中GFAP水平显著升高,远高于对照组,通过ROC曲线发现具有极高的诊断价值,同时其动态变化与病情严重程度具有较高的相关性。

同时本研究通过分析颅脑损伤种类发现,在脑组织损伤越严重的病例血清中S-100B及GFAP的水平也越高,进一步说明S-100B及GFAP来源于脑组织,在脑组织损伤、血脑屏障破坏后进入血液。由于本组病例数限制,只分析了TBI患者血清中S-100B及GFAP的浓度。

综上所述,血清中S-100B及GFAP对TBI的诊断具有简便、易行、安全、高效等特点。同时血浆中S-100B的浓度明显高于GFAP,但GFAP较S-100B具有较高的敏感性及特异性。因此S-100B可以作为TBI患者的初筛,而GFAP可以进一步明确诊断。联合动态监测血清中S-100B和GFAP水平对TBI患者的诊断及病情评估具有重要的临床参考价值。尤其在无影像资料明确诊断或患者病情危重,不宜行影像学检查的情况下(比如在急救、战地前线以及在危重患者抢救中动态观察病情变化)具有更重要的意义。然而由于本研究病例数较少,其确切的参考区间及应用价值尚需大宗病例及多中心研究进一步明确。

参考文献:

[1] Tsang K K, Whitfield P C. Traumatic brain injury: review of current management strategies[J]. Br J Oral Maxillofac Surg, 2012, 50(4): 298-308.

[2] Leibson C L, Brown A W, Ransom J E, *et al*. Incidence of traumatic brain injury across the full disease spectrum: a population-based medical record review study[J]. Epidemiology, 2011, 22(6): 836-844.

[3] Haacke E M, Duhaime A C, Gean A D, *et al*. Common data elements in radiologic imaging of traumatic brain injury[J]. J Magn Reson Imaging, 2010, 32(3): 516-543.

[4] Yardan T, Erenler A K, Baydin A, *et al*. Usefulness of S100B protein in neurological disorders[J]. J Pak Med Assoc, 2011, 61(3): 276-281.

[5] Unden J, Romner B. Can low serum levels of S100B predict normal CT findings after minor head injury in adults?: an evidence-based review and meta-analysis[J]. J Head Trauma Rehabil, 2010, 25(4): 228-240.

[6] Beaudeux J L. S100B protein: a novel biomarker for the diagnosis of head injury[J]. Ann Pharm Fr, 2009, 67(3): 187-194.

[7] Savola O, Pyhtinen J, Leino T K, *et al*. Effects of head and extracranial injuries on serum protein S100B levels in trauma patients[J]. J Trauma, 2004, 56(6): 1229-1234.

[8] Middeldorp J, Hol E M. GFAP in health and disease[J]. Prog Neurobiol, 2011, 93(3): 421-443.

[9] Lee Y, Su M, Messing A, *et al*. Astrocyte heterogeneity revealed by expression of a GFAP-LacZ transgene[J]. Glia, 2006, 53(7): 677-687.

[10] Papa L, Lewis L M, Falk J L, *et al*. Elevated levels of serum glial fibrillary acidic protein breakdown products in mild and moderate traumatic brain injury are associated with intracranial lesions and neurosurgical intervention[J]. Ann Emerg Med, 2012, 59(6): 471-783.

(**收稿**:2013-06-25;**修回**:2013-09-12)

(编辑 邓强庭)