doi:10.11659/jjssx.12E022055

·临床研究·

血清S100B联合神经元特异性烯醇化酶检测在高血压脑出血中的临床应用

郤国虎[1,2],蒋 伟[3] (1.武汉科技大学附属天佑医院神经外科,湖北 武汉 430064;2.新疆医科大学研究生院,新疆 乌鲁木齐 830017;3.华中科技大学同济医学院附属同济医院神经外科,湖北 武汉 430030)

[摘 要] **目的** 探讨血清S100钙结合蛋白B(S100B)联合神经元特异性烯醇化酶(NSE)检测在高血压脑出血(HICH)中的应用效果。**方法** 选取武汉科技大学附属天佑医院收治的HICH患者50例作为观察组,根据格拉斯哥昏迷量表(GCS)评分将其分为轻度组(GCS评分13~15分,15例)、中度组(GCS评分9~12分,19例)和重度组(GCS评分3~8分,16例)。另选取同期15例健康者作为对照组。随访3个月,根据患者格拉斯哥预后(GOS)评分将患者分为预后良好组27例(GOS评分4~5分)和预后不良组23例(GOS评分1~3分)。采用酶联免疫吸附法分别测定S100B和NSE水平,*Spearman*法分析S100B、NSE与预后的相关性。**结果** 各时间段轻度组、中度组、重度组S100B水平与对照组比较,差异有极显著性统计学意义($P<0.01$);各时间段中度组、重度组S100B水平与轻度组比较,差异有统计学意义($P<0.05$);入院时、入院24 h及入院48 h,中度组S100B水平与重度组比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。各时间段轻度组、中度组、重度组NSE水平与对照组比较,差异有极显著性统计学意义($P<0.01$);入院48 h及72 h重度组NSE水平与轻度组比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。*Spearman*相关性分析显示,S100B、NSE水平与HICH患者入院时GCS评分呈负相关($r=-0.876$、-0.721,$P<0.01$),与随访3个月时GOS评分呈负相关($r=-0.421$、-0.309,$P<0.05$)。预后良好组与预后不良组患者S100B、NSE水平比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** S100B联合NSE水平用于评估HICH患者疾病严重程度及判定患者预后的效果较好。

[关键词] 高血压脑出血;S100钙结合蛋白B;神经元特异性烯醇化酶
[中图分类号] R651.15 [文献标识码] A [收稿日期] 2022-12-08

Clinical application of serum S100B combined with neuron specific enolase detection in hypertensive intracerebral hemorrhage

KUAI Guo-hu[1,2], JIANG Wei[3] (1. Department of Neurosurgery, Tianyou Hospital affiliated to Wuhan University of Science and Technology, Wuhan Hubei 430064, China; 2. Graduate School of Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang 830017, China; 3. Department of Neurosurgery, Tongji Hospital, Tongji Medical College of Huazhong University of Science and Technology, Wuhan Hubei 430030, China)

Abstract: Objective To investigate the application effect of serum S100 calcium binding protein B (S100B) combined with neuron specific enolase (NSE) detection in hypertensive intracerebral hemorrhage (HICH). **Methods** A total of 50 patients with HICH admitted to Tianyou Hospital Affiliated to Wuhan University of Science and Technology were selected as the observation group. According to Glasgow coma scale (GCS) score, they were divided into the mild group (with GCS score of 13 to 15 points, 15 cases), the moderate group (with GCS score of 9 to 12 points, 19 cases) and the severe group (with GCS score of 3 to 8 points, 16 cases). Another 15 healthy people in the same period were selected as the control group. After 3-month followed-up, according to Glasgow outcome scale (GOS) score, the patients were divided into the good prognosis group (with GOS score of 4 to 5 points, 27 cases) and the poor prognosis group (with GOS score of 1 to 3 points, 23 cases). The levels of S100B and NSE were measured by enzyme-linked immunosorbent assay, and the correlation of S100B and NSE with prognosis was analyzed by *Spearman* method. **Results** The S100B levels in the mild group, the moderate group and the severe group in each time period were significantly different from those in the control group ($P<0.01$). The S100B levels in the moderate group and the severe group were significantly different from that in the mild group ($P<0.05$). The S100B levels at admission, 24 hours and 48 hours after admission in the moderate group were significantly different from those in the severe group ($P<0.05$). The NSE levels in the mild group, the moderate group and the severe group in each time period were significantly different from that in the control group ($P<0.01$). There were statistically significant differences in the NSE levels 48 hours and 72 hours after admission between the severe group and the mild group ($P<0.05$). *Spearman* correlation analysis showed that S100B and NSE levels were negatively correlated with the GCS score of HICH patients at admission ($r=-0.876$, -0.721; $P<0.01$), and negatively correlated with the GOS score 3 months after follow-up ($r=-0.421$, -0.309;

[基金项目] 湖北省教育厅指导性项目(B2021017);武汉科技大学校级项目(2020X026)
[通信作者] 蒋 伟,E-mail:matthias_jiang@hotmail.com

P<0.05). There were statistically significant differences in the S100B and NSE levels between the good prognosis group and the poor prognosis group (*P*<0.05). **Conclusion** S100B combined with NSE level is effective in assessing the severity of disease and determing the prognosis of HICH patients.

Keywords: hypertensive intracerebral hemorrhage; S100 calcium binding protein B; neuron specific enolase

脑出血多与慢性高血压有关,临床较为常见,其致残率及致死率均较高,约40%的患者在出血后1年内死亡[1]。脑出血一旦发生会引起一系列继发性脑损伤(包括炎症反应、血脑屏障破坏、脑水肿、细胞毒性反应、氧化应激等[2]),进一步加重患者病情,甚至死亡。近年来,与继发性脑损伤相关的生物标志物逐渐引起重视,包括S100钙结合蛋白B(S100 calcium binding protein B,S100B)[2]、神经元特异性烯醇化酶(neuron-specific enolase,NSE)、同型半胱氨酸、泛素C末端水解酶L1、Tau蛋白和神经丝蛋白等[3-4]。血清S100B和NSE可在一定程度上反映脑内神经胶质细胞和神经元的损伤程度,二者联合检测能全面、准确地反映脑损伤程度[5]。但其联合检测用于高血压脑出血(hypertensive intracerebral hemorrhage,HICH)中的诊治效果目前尚不清楚。因此,本研究将血清S100B联合NSE检测应用于HICH患者,以期为临床提供参考。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取2021年1月至2022年5月武汉科技大学附属天佑医院收治的HICH患者50例作为观察组。纳入标准:符合HICH诊断标准[6];经CT或MRI证实为脑出血;出血部位为幕上。排除标准:继发于动脉瘤破裂或血管畸形;妊娠;肿瘤;凝血障碍;有中风史;严重肝、肾功能衰竭。根据格拉斯哥昏迷量表(Glasgow coma scale,GCS)[7]将患者分为轻度组(GCS评分13~15分,15例)、中度组(GCS评分9~12分,19例)和重度组(GCS评分3~8分,16例)。另选取同期来院体检的15例健康者作为对照组。对照组、轻度组、中度组、重度组患者年龄、性别比较差异无统计学意义(*P*>0.05),具有可比性。本研究经武汉科技大学附属天佑医院医学伦理委员会批准(IEC2020-012-001),患者家属均签署知情同意书。

1.2 方法

对于GCS评分<12分合并梗阻性脑积水患者立即行脑室外引流术;对于血肿>30 mL、中线移位超过5 mm的患者行颅内血肿清除术治疗。其他治疗包括床头抬高30°、必要时气管切开、呼吸机支持、营养支持、并发症防治等。抽取各组患者入院时及入院后24 h、48 h、72 h静脉血4 mL,采用酶联免疫吸附法测定S100B和NSE水平[1],同法测定对照组入院体检时S100B和NSE水平。

1.3 观察指标

随访3个月,根据患者格拉斯哥预后(Glasgow outcome scale,GOS)评分评估预后,同时按照GOS评分将患者分为预后良好组27例(GOS评分4~5分)和预后不良组23例(GOS评分1~3分)。GOS评分[4]1分为死亡,2分为植物生存状态,3分为重度残疾,4分为轻度残疾,5分为正常。同时评估血清S100B和NSE水平与疾病严重程度及GOS评分的关系。

1.4 统计学方法

采用SPSS 19.0统计学软件处理数据,计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较采用两独立样本*t*检验,多组间比较采用单因素方差分析,多重比较采用*LSD-t*检验;计数资料比较采用χ^2检验。采用*Spearman*进行相关性分析。*P*<0.05为差异有统计学意义,*P*<0.01为差异有极显著性统计学意义。

2 结果

2.1 各组S100B水平比较

各时间段轻度组、中度组、重度组S100B水平与对照组比较,差异有极显著性统计学意义(*P*<0.01);各时间段中度组、重度组S100B水平与轻度组比较,差异有统计学意义(*P*<0.05);入院时、入院24 h及入院48 h,中度组S100B水平与重度组比较,差异有统计学意义(*P*<0.05),见表1。

表1 患者血清S100B水平比较($\bar{x}\pm s$,μg/L)

组别	*n*	入院时	入院24 h	入院48 h	入院72 h
对照组	15	0.11±0.03			
轻度组	15	0.31±0.11*	0.42±0.13*	0.39±0.15*	0.31±0.18*
中度组	19	0.51±0.14*#	0.62±0.16*#	0.54±0.23*#	0.51±0.17*#
重度组	16	0.71±0.22*#△	0.75±0.21*#△	0.72±0.18*#△	0.62±0.24*#
F		50.600	53.989	35.791	26.230
P		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

*:与对照组比较,*P*<0.01;#:与轻度组比较,*P*<0.05;△:与中度组比较,*P*<0.05

2.2 各组NSE水平比较

各时间段轻度组、中度组、重度组NSE水平与对照组比较,差异有极显著性统计学意义(*P*<0.01);入院48 h及72 h重度组NSE水平与轻度组比较,差异有

统计学意义(P<0.05),见表2。

表2 患者血清NSE水平比较($\bar{x}\pm s$,μg/L)

组别	n	入院时	入院24 h	入院48 h	入院72 h
对照组	15	5.51±1.33			
轻度组	15	12.21±6.13*	12.58±7.21*	11.38±6.32*	11.85±5.38*
中度组	19	14.75±7.57*	15.31±6.28*	15.23±5.29*	16.27±8.21*
重度组	16	16.94±8.31*	17.34±8.25*	18.22±7.91*#	19.23±6.21*#
F		8.900	10.211	14.150	15.282
P		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

*:与对照组比较,P<0.01;#:与轻度组比较,P<0.05

2.3 血清S100B、NSE与预后的关系

*Spearman*相关性分析显示,S100B、NSE水平与HICH患者入院时GCS评分呈负相关(r=−0.876、−0.721,P<0.01),且与随访3个月时GOS评分呈负相关(r=−0.421、−0.309,P<0.05)。预后良好组和预后不良组S100B、NSE水平比较,差异有统计学意义(P<0.05),见表3。

表3 预后良好组和预后不良组血清S100B、NSE水平比较($\bar{x}\pm s$,μg/L)

组别	n	S100B	NSE
预后良好组	27	0.61±0.15	15.44±4.28
预后不良组	23	0.74±0.21	18.39±5.31
t		2.545	2.176
P		0.014	0.034

3 讨论

HICH为临床常见病及多发病,当出血量大或出血位置位于脑深部,患者可能很快陷入昏迷,甚至死亡。因此,对于HICH患者的每一个救治环节都要做好衔接,包括急救室的处理、手术室的处理、术后处理等,任何一个环节出现纰漏,都可能导致患者死亡。约40%的患者在出血后1年内死亡,且大多幸存者都有严重的后遗症,严重影响其正常生活,给患者及家庭带来沉重的心理及生活负担[1]。虽然诊断和神经监测技术有所进步,手术方式也在逐渐改进,但对于该类患者的最佳治疗仍不确定。因此,寻找能够指导神经重症患者管理和预测预后的血清生物标志物越来越引起重视[8-9],而目前普遍认为最有研究前景的生物标志物是S100B和NSE[10]。

S100B是一种主要在星形胶质细胞和其他类型的胶质细胞中合成的钙结合蛋白,也存在于脂肪细胞、软骨细胞和黑素细胞中。脑组织损伤后,由于炎症反应会导致S100B合成及分泌增加,加上血脑屏障破坏,会导致外周血S100B含量增加[10-11]。有研究显示,S100B水平与血肿体积、早期神经功能恶化及HICH病死率呈正相关,与GCS评分呈负相关,且可通过入院24 h S100B水平预测HICH患者出院时的神经功能,血清S100B水平越高,患者病情越重,血肿体积越大,预后越差[12-13]。本研究结果显示,各时间段轻度组、中度组、重度组S100B水平与对照组比较差异显著;各时间段中度组、重度组S100B水平与轻度组比较,差异有统计学意义;入院时、入院24 h及入院48 h,中度组S100B水平与重度组比较,差异有统计学意义,证实患者病情越重,S100B水平越高;同时,S100B水平与随访3个月时GOS评分呈负相关,与相关研究结论基本一致[14-15]。一项关于脑出血患者的前瞻性观察性队列研究分别于入院时、入院24 h、入院48 h和入院72 h采集脑出血患者血样并在出血后6个月评估患者结局,结果显示,入院时、入院24 h和入院48 h,死亡患者(病死率为36%)的S100B水平高于幸存者;同样,在入院24 h、入院48 h和入院72 h样本中,预后不良组患者的S100B水平高于预后良好组;*ROC*曲线分析表明,入院时、入院24 h和入院48 h的S100B水平可评估患者的生存状态[1]。另有研究显示,脑出血患者出院时GCS评分、术前S100B水平、术后S100B水平与患者不良预后相关;出院时GCS评分、术后血清S100B水平是影响HICH患者预后的独立因素[16]。以上研究均提示S100B在评估患者疾病严重程度及预后方面有着积极作用。

NSE是特异性存在于神经元和神经内分泌细胞中的糖酵解途径中的二聚体同工酶,含量较高且不易受外界环境影响,理化性质相对稳定。由于神经元的代谢发生变化,血脑屏障基膜中的黏蛋白和纤黏蛋白被激活的磷酸烯醇式丙酮酸所降解,使神经元细胞膜结构与功能受损,NSE从胞质释放到细胞间隙和脑脊液中,通过破坏的血脑屏障,引起血液中NSE水平升高[11]。宋永福等[17]研究表明,在HICH患者中,与预后不良组比较,预后良好组入院后第1天血清NSE水平显著降低,且与颅内血肿量呈正相关。付永娟[15]的研究表明,患者病情越重,NSE水平越高;NSE水平与病情严重程度呈正相关;预后不良患者入院第3天NSE水平高于预后良好患者。张燕君等[18]研究表明,预后不良组患者术后3 d和7 d的血清NSE水平明显高于预后良好组;术后3 d血清NSE水平与GOS评分呈明显负相关,术后7 d血清NSE与HICH患者预后密切相关。而本研究结果显示,对照组NSE与入院48 h、72 h时重度组和轻度组之间有差异,其不如S100B灵敏度高,分析可能原因为:①所选择样本量较小。②S100B是一种主要在白质胶质细胞合成的蛋白质,当脑实质血流突然中断时,在1 h内就会导致神经胶质细胞和

轴突破坏[19],所以S100B被认为是白质胶质细胞损伤的直接生物标志物,而脑出血发生时,白质胶质细胞是受影响最严重的区域[20-22]。外周血中S100B蛋白的存在有利于血脑屏障的开放[23]。③NSE主要在神经元中合成,因此其水平升高主要反映灰质损伤,而脑灰质是脑出血中损伤相对较小的脑实质区域[24-25]。

综上所述,对于HICH患者,可以通过S100B和NSE水平来评估患者病情严重程度及判定患者预后,可为患者临床治疗提供参考。S100B比NSE更具有临床价值,两者联合用于指导临床治疗效果更好。但本研究样本量较小,远期效果还需要进一步证实。

[参考文献]

[1] Ferrete-Araujo AM, Rodríguez-Rodríguez A, Egea-Guerrero JJ, et al. Brain injury biomarker behavior in spontaneous intracerebral hemorrhage[J]. World Neurosurg, 2019, 132: e496-e505. doi: 10.1016/j.wneu.2019.08.090.

[2] Wu X, Yan T, Wang Z, et al. Role of plasma Apo-J as a biomarker of severity and outcome after intracerebral hemorrhage: a prospective and cohort study[J]. Clin Chim Acta, 2022, 533: 148-155. doi: 10.1016/j.cca.2022.06.018.

[3] Hu Q, Wu X, Wang Z, et al. α-MSH as a potential biomarker of severity and prognosis after intracerebral hemorrhage: a prospective cohort study[J]. Clin Chim Acta, 2023, 538: 131-138. doi: 10.1016/j.cca.2022.11.004.

[4] 吴佩涛,杨 学,许 州,等. 颅内压检测及血清HSP70、S100B水平对高血压性脑出血患者预后的预测价值[J]. 新疆医科大学学报, 2022, 45(3): 313-317. doi: 10.3639/j.issn.1009-5551.2022.03.015.

[5] 邹国虎,刘 杰,蒋 伟. 血清相关标记物联合检测在评估颅脑损伤程度及预后中的临床应用[J]. 局解手术学杂志, 2020, 29(8): 636-639. doi: 10.11659/jjssx.05E020132.

[6] 中华医学会神经外科学分会,中国医师协会急诊医师分会,中华医学会神经病学分会脑血管病学组,等. 高血压性脑出血中国多学科诊治指南[J]. 中国急救医学, 2020, 40(8): 689-702. doi: 10.3969/j.issn.1002-1949.2020.08.001.

[7] Cho DY, Chen CC, Lee WY, et al. A new modified intracerebral hemorrhage score for treatment decisions in basal ganglia hemorrhage--a randomized trial[J]. Crit Care Med, 2008, 36: 2151-2156. doi: 10.1097/CCM.0b013e318173fc99.

[8] Cui X, Zhou B, Wu J, et al. Changes in amplitude-integrated electroencephalography, neuron-specific enolase, and S100B in neonates with brain injury induced by neonatal hyperbilirubinemia and their significance[J]. Brain Inj, 2021, 35(8): 943-948. doi: 10.1080/02699052.2021.1931449.

[9] James ML, Blessing R, Phillips-Butte BG, et al. S100B and brain natriuretic peptide predict functional neurologicaloutcome after intracerebral hemorrhage[J]. Biomarkers, 2009, 14: 388-394. doi: 10.1080/13547500903015784.

[10] Delgado P, Alvarez Sabin J, Santamarina E, et al. Plasma S100B level after acute spontaneous intracerebral hemorrhage[J]. Stroke, 2006, 37: 2837-2839. doi: 10.1161/01.STR.0000245085.58807.ad.

[11] 张丽侠,马 涛,李荣利. 血液中NSE、D-D、Hcy在脑出血病情评估中的价值研究[J]. 中国急救复苏与灾害医学杂志, 2022, 17(10): 1318-1321. doi: 10.3969/j.issn.1673-6966.2022.10.015.

[12] DAlatas ÖD, Gürger M, Ateşçelik M, et al. Neuronspecific enolase, S100 calcium-binding protein B and heat shock protein 70 levels in patients with intracranial hemorrhage[J]. Medicine (Baltimore), 2015, 94(45): e2007. doi: 10.1097/MD.0000000000002007.

[13] Langeh U, Singh S. Targeting S100B protein as a surrogate biomarker and its role in various neurological disorders[J]. Curr Neuropharmacol, 2021, 19(2): 265-277. doi: 10.2174/1570159X18666200729100427.

[14] Eldawoody HAF, Mattar MAB, Mesbah A, et al. Can brain natriuretic peptide, S100b, and interleukin-6 prognosticate the neurological consequences in Egyptian patients presented with supratentorial intracerebral hemorrhage?[J]. Surg Neurol Int, 2020, 11: 460. doi: 10.25259/SNI_784_2020. eCollection 2020.

[15] 付永娟. 不同病情程度基底节区HICH患者血清S100B、NSE水平变化及临床意义[J]. 江西医药, 2021, 56(8): 1234-1236. doi: 10.3969/j.issn.1006-2238.2021.08.048.

[16] 束梅燕,凌 芸,杨淑娴,等. 血清S100钙结合蛋白B水平对急性脑出血诊断及预后预测的价值[J]. 山东医药, 2022, 62(31): 84-86. doi: 10.3969/j.issn.1002-266X.2022.31.021.

[17] 宋永福,何升学,赵金兵,等. 高血压性基底节区脑出血患者血清S100钙结合蛋白B、神经特异性烯醇化酶水平对病情的评估及预后的预测价值[J]. 临床神经病学杂志, 2020, 33(1): 17-21. doi: 10.3969/j.issn.1004-1648.2020.01.005.

[18] 张燕君,潘诗蕙,储 伟. 血清S-100β、NES和D-D水平与HICH术后转归的相关性研究[J]. 海南医学, 2022, 33(1): 5-9. doi: 10.3969/j.issn.1003-6350.2020.01.002.

[19] Hwang BY, Appelboom G, Ayer A, et al. Advances in neuroprotective strategies: potential therapies for intracerebral hemorrhage[J]. Cerebrovasc Dis, 2011, 31: 211-222. doi: 10.1159/000321870.

[20] Zhao Z, Nelson AR, Betsholtz C, et al. Establishment and dysfunction of the blood-brain barrier[J]. Cell, 2015, 163: 1064-1078. doi: 10.1016/j.cell.2015.10.067.

[21] Simani L, Ramezani M, Mohammadi E, et al. Association of changed serum brain biomarkers with perihematomal edema and early clinical outcome in primary ICH patients[J]. Neurologist, 2022, 27(4): 168-172. doi: 10.1097/NRL.0000000000000400.

[22] Mrozek S, Dumurgier J, Citerio G, et al. Biomarkers and acute brain injuries: interest and limits[J]. Crit Care, 2014, 18: 220. doi: 10.1186/cc13841.

[23] Senn R, Elkind MS, Montaner J, et al. Potential role of blood biomarkers in the management of nontraumatic intracerebral hemorrhage[J]. Cerebrovasc Dis, 38(6): 395-409. doi: 10.1159/000366470.

[24] Cordeiro JL, Neves JD, Nicola F, et al. Arundic acid (ONO-2506) attenuates neuroinflammation and prevents motor impairment in rats with intracerebral hemorrhage[J]. Cell Mol Neurobiol, 2022, 42(3): 739-751. doi: 10.1007/s10571-020-00964-6.

[25] Glushakova OY, Glushakov AV, Miller ER, et al. Biomarkers for acute diagnosis and management of stroke in neurointensive care units[J]. Brain Circ, 2016, 2(1): 28-47. doi: 10.4103/2394-8108.178546.

(编辑:贺绍梅)