

## • 临床检验研究论著 •

## S-100 蛋白和 NSE 在脑水肿患者脱水治疗中动态变化

汪开华<sup>1△</sup>, 谭春棋<sup>2</sup>

(重庆市大足区第二人民医院:1. 检验科;2. 神经内科 402368)

**摘要:**目的 探讨脑水肿患者外周血 S-100 蛋白和神经元特异性烯醇化酶(NSE)在脱水治疗中的动态变化及临床意义。**方法** 对 60 例脑水肿患者给予甘露醇脱水治疗,在发病后 24 h 内,以及治疗第 3、7、10、15 天测定外周血 S-100 蛋白和 NSE,并将二者的变化与神经功能缺损程度评分和脑水肿体积进行相关性分析。**结果** 脱水治疗第 3、7 天 S-100 蛋白和 NSE 水平高于发病后 24 h( $P < 0.05$ ),第 15 天低于发病后 24 h( $P < 0.05$ );第 7、10、15 天 S-100 蛋白和 NSE 水平与神经功能缺损程度评分呈正相关( $P < 0.05$ );第 15 天 S-100 蛋白、NSE 与脑水肿体积呈明显正相关( $P < 0.01$ );甘露醇联合七叶皂甙钠脱水治疗第 15 天 S-100 蛋白和 NSE 均显著低于单纯甘露醇治疗者( $P < 0.01$ )。**结论** 脑出血患者血浆中 S-100 蛋白与 NSE 水平变化一定程度上可反应脑水肿情况和神经功能缺损程度,在治疗过程中检测 S-100 蛋白和 NSE 可作为评判脱水治疗效果及优化脱水治疗方案的指标。

**关键词:**脑水肿; 脱水; S100 蛋白质类; 磷酸丙酮酸水合酶

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2012.09.014

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2012)09-1055-02

## Changes of S-100 protein and neuron specific enolase in patients with cerebral edema during dehydration treatment

Wang Kaihua<sup>1△</sup>, Tan Chunqi<sup>2</sup>

(1. Clinical Laboratory; 2. Neurology Department, the Second People's Hospital of Dazu, Chongqing 402368, China)

**Abstract: Objective** To explore changes and clinic significance of S-100 protein and neuron specific enolase(NSE) in patients with cerebral edema during dehydration treatment. **Methods** 60 cases of patients with cerebral edema, accepting dehydration treatment with mannitol, were enrolled and detected for levels of S-100 protein and NSE within 24 hours after onset of disease and on the third, seventh, tenth and fifteenth day of treatment. The correlation analysis was performed between the levels of S-100 and NSE with neurological deficit scores(SSS) and brain edema volume. **Results** Levels of S-100 and NSE were significantly higher at the third and seventh day of treatment than those at the first 24 hours( $P < 0.05$ ), but significantly decreased on the fifteenth day( $P < 0.05$ ). Levels of S-100 and NSE on the seventh, tenth and fifteenth day were positively correlated with neurological deficit scores( $P < 0.05$ ), and those on the fifteenth day was positively correlated with the volume of brain edema( $P < 0.01$ ). levels of S-100 and NSE on the fifteenth day in patients treated with sodium aescinate combined with mannitol was significantly lower than those of patients treated only with mannitol ( $P < 0.01$ ). **Conclusion** Changes of plasma S-100 protein and NSE levels could reflex the brain edema situation and neurological deficit degree at certain degree in patients with brain edema, and the S-100 and NSE, measured during cure process, could serve as clinical indexes for determining the effect of dehydration treatment and optimizing dehydration treatment strategies.

**Key words:** brain edema; dehydration; S100 proteins; phosphopyruvate hydratase

脑水肿指中枢神经系统受到各种内源性或外源性等有害刺激时产生的一种非特异反应而引起脑细胞间隙或血管周围间隙液体增多,脑水肿因具有较高的死残率而影响患者预后<sup>[1]</sup>。积极控制颅内压是降低脑水肿死残率、改善预后的关键。渗透性脱水治疗是减轻脑水肿、降低颅内压的主要治疗手段之一<sup>[2]</sup>。S-100 蛋白和神经元特异性烯醇化酶(NSE)作为中枢神经细胞损伤的生化指标而受到重视,本研究观察了脑水肿患者 S-100 蛋白和 NSE 在脱水治疗中的动态变化情况,旨在探索二者对于评价脱水治疗疗效及优化治疗方案的临床意义。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取 2010 年 1 月至 2011 年 8 月在本院住院的脑出血、脑水肿患者 60 例,其中男 32 例,女 28 例;年龄 32~74 岁,平均(54.2±8.6 岁),格拉斯哥(GCS)评分 3~8 分。纳入标准:60 例患者均符合 1996 年中华医学会第 4 次全国脑血管病学术会议制定的脑出血诊断标准<sup>[3]</sup>,脑 CT 检查显示出血量 20~30 mL 38 例, >30~40 mL 22 例。排除标准:(1)外伤、肿瘤及妊娠;(2)行颅内降压或脑室引流手术;(3)血钠高于

155 mmol/L,渗透压高于 320 mSol/L;(4)肾损害[血清肌酐(SCr)>601 μmol/L],心功能不全患者。60 例患者治疗中均未发生器官功能衰竭等严重不良反应。

**1.2 治疗方法** 将 60 例患者随机分为两组,每组各 30 例。第 1 组患者单纯给予 20%甘露醇 250 mL,静脉滴注,每日 2 次。第 2 组在第 1 组治疗的基础上加用七叶皂甙钠 10 mg 于生理盐水 250 mL 中,静脉滴注,每日 1 次。具体治疗方法参照文献<sup>[4]</sup>。

**1.3 标本采集和指标检测** 所有患者在发病后 24 h 内(T1)、治疗第 3 天(T2)、第 7 天(T3)、第 10 天(T4)和第 15 天(T5)分别采集静脉血 3 mL,4 000~6 000 r/min(离心半径 17.6 cm)离心 10 min,取上清液置于一 80 °C 低温冰箱保存待测。S-100 蛋白和 NSE 测定均采用 ELISA 法,严格按照试剂盒说明书操作,试剂盒由重庆卓诺生物技术有限公司提供。

**1.4 神经功能缺损评分** 所有患者在静脉血采集时间点同时进行神经功能缺损评分,评分标准按照全国第 4 届脑血管病学术会议通过的“脑卒中患者临床神经功能缺损程度评分标准

(1995)”进行<sup>[5]</sup>。

**1.5 脑水肿体积测量** 所有患者在发病 24 h 内进行第 1 次脑 CT 扫描,在治疗 15 d 时进行第 2 次脑 CT 扫描观察血肿体积及血肿周围水肿变化。脑血肿及脑水肿体积计算方法:最大截面积( $\text{cm}^2$ ) $\times$ 层面数(1  $\text{cm}/\text{层}$ ) $\times \pi/6$ ,根据第 2 次 CT 检查结果计算水肿体积(水肿带体积-发病 24 h 血肿体积)。

**1.6 统计学处理** 运用 SPSS17.0 统计软件进行数据分析。计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,组间比较采用  $t$  检验,采用单因素方差分析,以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结 果

**2.1 脱水治疗不同时间点 S-100 蛋白和 NSE 水平变化** 两组脑水肿患者脱水治疗前 S-100 蛋白和 NSE 出现上升趋势,随后逐渐降低。第 1 组患者治疗第 3、7 天 S-100 蛋白和 NSE 水平高于发病后 24 h ( $P < 0.05$ ),第 15 天低于发病后 24 h ( $P < 0.05$ );第 2 组患者治疗第 3 天 S-100 蛋白和 NSE 水平高于发病后 24 h ( $P < 0.05$ ),而治疗第 10 天后低于发病后 24 h ( $P < 0.05$ )。第 2 组患者 S-100 蛋白和 NSE 水平在治疗后第 7、10 天低于第 1 组 ( $P < 0.05$ ),在治疗后第 15 天明显低于第 1 组 ( $P < 0.01$ ),见图 1。

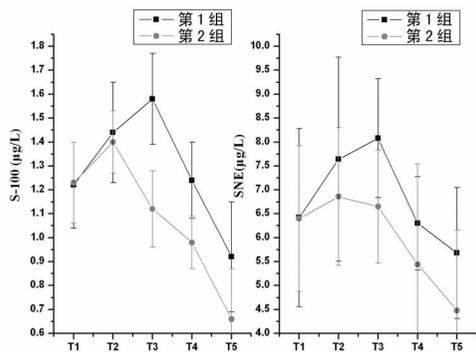


图 1 两组患者脱水治疗过程中 S-100 蛋白和 NSE 变化趋势

**2.2 神经功能缺损评分与 S-100 蛋白、NSE 相关性** 两组患者治疗过程中神经功能缺损评分见表 1。在发病 24 h 内两组患者神经功能损伤评分与 S-100 蛋白、NSE 水平无关 ( $r = 0.288, 0.312, P > 0.05$ ),在治疗后第 3、7、10 天神经功能缺损评分与 S-100 蛋白、NSE 水平呈正相关(第 3 天,  $r = 0.622, 0.657$ ;第 7 天,  $r = 0.703, 0.687$ ;第 10 天,  $r = 0.655, 0.648$ ,  $P < 0.01$ ),在治疗后第 15 天神经功能损伤评分与 S-100 蛋白、NSE 水平仍有相关性( $r = 0.448, 0.516, P < 0.05$ )。

表 1 两组患者脱水治疗不同时间点神经功能缺损评分比较 ( $\bar{x} \pm s$ , 分)

组别	T1	T2	T3	T4	T5
第 1 组	28.2 $\pm$ 13.1	23.5 $\pm$ 8.1	26.4 $\pm$ 11.8	18.6 $\pm$ 7.4	16.2 $\pm$ 7.5
第 2 组	27.6 $\pm$ 12.4	23.5 $\pm$ 8.3	19.8 $\pm$ 9.6 $\Delta$	16.5 $\pm$ 7.1 $\Delta$	12.2 $\pm$ 9.8 $\Delta$

$\Delta: P < 0.05$   $\blacktriangle: P < 0.01$ ,与第 1 组同时时间点比较。

**2.3 脑 CT 表现及其与 S-100 蛋白、NSE 相关性** 发病 24 h 内脑 CT 检查主要表现为脑回变粗,脑沟变浅,脑实质密度减低,脑内出血区域脑实质密度一定程度增高。脱水治疗 15 d 后两组患者平均脑水肿体积为(1.24 $\pm$ 0.78)mL,脑水肿体积与 S-100 蛋白、NSE 蛋白水平呈明显正相关( $r = 0.774, 0.688$ ,  $P < 0.01$ )。第 1 组患者水肿平均缩小面积为(14.6 $\pm$ 2.6)  $\text{cm}^2$ ,第二组为(18.6 $\pm$ 3.2)  $\text{cm}^2$ ,差异有统计学意义 ( $P <$

0.05)。

## 3 讨 论

脑水肿是指中枢神经系统受到各种外源性或内源性有害因素刺激而产生的一种最常见的非特异性反应。积极控制脑水肿、减低颅内压是降低脑水肿死残率的关键。甘露醇是高渗性脱水剂,可迅速提高血浆渗透性,使脑组织脱水,从而减轻脑水肿,降低颅内压。由于其迅速强烈的脱水作用在临床得到广泛应用<sup>[6]</sup>。然而甘露醇的不良反应较多,可致肾脏损害、水和电解质紊乱、心率失常甚至心力衰竭等不良反应,因此,在使用甘露醇过程中如何及时准确判断脑水肿的动态变化情况尤为重要。

无创动态监测患者脑水肿在一定程度上可指导甘露醇的使用。有文献报道根据生物电磁场理论,利用异物扰动原理开发的无创动态监护仪已用于床边动态监测脑水肿<sup>[7-8]</sup>。其基本原理是往颅内注入电流在颅内形成一个电磁场,正常状态下电流场分布稳定,如果颅内水肿病灶,电流分布就不再均匀,并以扰动系数反应脑水肿情况,脑水肿越严重,则扰动系数则增高。然而,其监测脑水肿的有效性还待进一步临床验证,另外由于其价格较高,在基层医院推广应用仍有限。

NSE 是一种仅存在于神经细胞和神经内分泌细胞的烯醇化酶同工酶。S-100 蛋白主要位于中枢神经的星型胶质细胞以及周围神经的施万细胞内。当中枢神经系统发生病变或损失时 S-100 蛋白和 NSE 从细胞内泄漏到细胞间隙,并跨过血脑屏障进入外周循环。因此,血清 S-100 蛋白和 NSE 水平升高能反映神经元细胞和神经胶质细胞的损害程度,作为脑组织损伤后的特异性标志蛋白被临床研究人员所关注<sup>[9]</sup>。本研究结果显示,给予甘露醇脱水治疗脑水肿,在发病 24 h 内,第 3、7 天 S-100 蛋白和 NSE 水平均持续上升,随后下降,并在第 15 天低于发病 24 h 水平,显示甘露醇连续使用 7 d 才能抑制和改善脑水肿造成的脑损伤;在第 7、10、15 天患者 S-100 蛋白和 NSE 水平与神经功能缺损评分呈正相关( $P < 0.05$ );此外本研究还发现第 15 天 S-100 蛋白和 NSE 水平与脑 CT 检测得到的脑水肿体积呈明显正相关( $P < 0.01$ )。因此,S-100 和 NSE 能有效反映脑水肿脱水治疗过程中的情况变化。

由于甘露醇具有一定的不良反应,在脑水肿脱水治疗中缩短应用甘露醇的疗程具有重要意义。有研究证实七叶皂甙能促进体内皮质醇类化合物分泌,促进血管壁增加前列腺素 F2a(PGF2a)分泌,并通过多途径发挥抗水肿效果<sup>[4,10]</sup>。本研究结果显示,七叶皂甙联合甘露醇能显著改善脑水肿患者脱水治疗中 S-100 和 NSE 的变化,在治疗第 10 天后二者水平均低于发病后 24 h 水平 ( $P < 0.05$ ),并在治疗第 15 天均显著低于单纯甘露醇治疗 ( $P < 0.01$ ),该结果与神经功能缺损评分和脑 CT 检查结果相似,可见脑水肿患者脱水治疗中监测 S-100 和 NSE 的变化还能在实际临床中优化治疗方案。

综上所述,脑出血患者血浆中 S-100 蛋白与 NSE 水平变化一定程度上可反应脑水肿和神经功能缺损程度变化情况;治疗过程中监测 S-100 蛋白和 NSE 可作为评判脱水治疗效果及优化脱水治疗方案的指标。

## 参考文献:

[1] 皮水平,石新东,赵洪洋.脑水肿的研究现状[J].中国综合临床,2010,26(1):106-108.  
 [2] 杨光福.急性脑出血个体化分型脱水治疗[J].中国实用医药,2008,3(17):148-149.  
 (下转第 1059 页)

mmol/L, TG ≥ 5.65 mmol/L, HDL-C ≤ 0.91 mmol/L 患病率的比较, 见图 1~3。

### 3 讨论

本研究对象为北京市机关、企事业单位工作人员, 可代表当地的主要社会群体。本研究结果显示, 高 TC 血症、高 TG 血症、低 HDL-C 血症、高 LDL-C 血症患病率分别为 45.0%、34.6%、16.1% 和 21.1%。随年龄增加患病率升高。高脂血症作为脂肪肝发病的危险因素已被许多研究证实<sup>[4-5]</sup>。国内资料显示, 混合性高脂血症和高 TG 血症患者更容易发生脂肪肝<sup>[6]</sup>, 以 TG 增高为主的高脂血症, 与脂肪肝的发生呈正比, 而 HDL-C 增高是脂肪肝的保护因素, 提示脂肪肝与脂代谢紊乱密切相关<sup>[7]</sup>。脂肪肝是由各种原因引起的肝内脂肪蓄积过多的一种病理状态, 已成为一种威胁人类健康常见慢性疾病, 临床症状不典型, 不易引起人们的重视, 目前缺乏特异性的治疗。因此, 在疾病的预防中, 从中、青年开始, 着重加强健康教育, 鼓励人们养成良好的行为方式、合理饮食、加强运动是预防脂肪肝的关键。

国内外研究表明, 脂质紊乱在冠心病的诸多危险因素中居主要地位<sup>[8]</sup>, 高 TG 血症患者血中富含 TG 脂蛋白水平升高, 富含 TG 脂蛋白可与动脉壁内巨噬细胞结合, 并转移到细胞内部, 从而使这些细胞内含有较多的 TG 和胆固醇, 这种摄入作用可导致巨噬细胞成为含胆固醇的泡沫细胞, 并导致动脉粥样硬化, 使发生冠心病的危险性升高<sup>[9-10]</sup>。本调查结果与 1986 年相比高 TG 血症患病率明显升高, 低 HDL-C 血症患病率也升高。TG 与 HDL-C 水平密切相关, 高 TG 伴 HDL-C 降低, 患病率在男性较高, 约为 15.2%, 后者为抗动脉粥样硬化的有利因素, 其水平与冠心病的发生率呈明显负相关。后者每升高 0.3 mmol/L, 可使冠心病的危险降低 2%~3%<sup>[11]</sup>。本调查结果表明男性 HDL-C 水平显著低于女性, HDL-C < 1.04 mmol/L 男性患病率为 22.9%, 女性为 6.2%, 可能是女性冠心病患病率低于男性的原因之一。

糖尿病患者存在血脂紊乱, 而血脂紊乱可进一步发展为糖尿病, 糖尿病与血脂紊乱可互为因果<sup>[12]</sup>。糖尿病是冠心病的独立易患因素早已得到公认。因此, 控制血脂、GLU 是降低冠心病的必要措施。本研究结果显示, 高血糖患病率较高 (12.2%), 并有随年龄增加而增加的趋势, 男性高于女性, 差异有统计学意义 ( $\chi^2 = 82.05, P < 0.01$ ), 可能是女性冠心病患病率低于男性的另一原因。

综上所述, 北京市机关、企事业单位工作人员血脂紊乱与 1986 年相比患病率升高, 高血糖患病率较高。分析原因与人们膳食结构改变有关, 特别是男性生活质量差, 与其饮酒、吸烟、饮食不规律、工作压力大、缺乏体育锻炼等行为有关。该人群膳食结构不合理 (高盐、高脂肪、高热量饮食) 和不良饮食、行为习惯是患病率高的主要因素。因此, 特别是男性应根据患者具体的代谢异常成分和异常程度从中、青年开始进行防治, 改善生活方式, 加强膳食平衡, 增强体育锻炼, 以预防心血管疾病及慢性病的发生, 提高市民健康和生活质量。

### 参考文献:

- [1] 中国成人血脂异常防治指南制订联合委员会. 中国成人血脂异常防治指南[J]. 中华心血管病杂志, 2007, 35(5): 390-413.
- [2] 中华医学会糖尿病学分会代谢综合征研究协作组. 中华医学会糖尿病学分会关于代谢综合征的建议[J]. 中华糖尿病杂志, 2004, 12(3): 156-161.
- [3] 李健斋. 北京人群血脂与脂蛋白水平调查研究[J]. 中华医学杂志, 1988, 68(6): 327-331.
- [4] Angelico F, Del Ben M, Conti R, et al. Non-alcoholic fatty liver syndrome: a hepatic consequence of common metabolic diseases [J]. J Gastroenterol Hepatol, 2003, 18: 588-594.
- [5] Omagari K, Kadokawa Y, Masuda J, et al. Fatty liver in non-alcoholic non-overweight Japanese adults: incidence and clinical characteristics [J]. J Gastroenterol Hepatol, 2002, 17: 1098-1105.
- [6] 陈其奎, 陈海英, 王凌云, 等. 高脂血症表型与脂肪肝的关系 [J]. 世界华人消化杂志, 2004, 12(4): 914-916.
- [7] 刘安楠, 朱玲, 张铁梅, 等. 北京地区体检人群非酒精性脂肪肝相关危险因素分析 [J]. 中华全科医师杂志, 2009, 8(6): 377-380.
- [8] 李健斋. 血脂 [J]. 中华老年医学杂志, 1999, 18(5): 265-267.
- [9] 汪玉如. 高甘油三脂血症与冠心病 [J]. 江西医药, 2002, 37(3): 230-232.
- [10] 费嘉, 韩海玉, 郑寄望. 冠心病白细胞介素-6 水平及甘油三脂/高密度脂蛋白胆固醇比值变化的关系 [J]. 海南医学, 2002, 13(4): 4-5.
- [11] 蔡海江. 血脂与心血管疾病研究进展 [J]. 实用老年医学, 1998, 12(5): 202-204.
- [12] 钟建庭, 姜一真, 王薇, 等. 2 型糖尿病患者胰岛素抵抗与脂代谢异常的关系 [J]. 中华医学杂志, 2007, 87 增刊: 234.

(收稿日期: 2012-01-08)

(上接第 1056 页)

- [3] 中华医学会全国第四次脑血管病学术会议. 脑卒中患者临床神经功能缺损评分标准 (1995) [J]. 中国实用内科杂志, 1997, 17(5): 313-315.
- [4] 吴国华, 俞静, 周仁华, 等. 七叶皂甙钠防治全颅放射治疗所致脑水肿的疗效观察 [J]. 实用诊断与治疗杂志, 2008, 22(2): 110-111.
- [5] 陈清棠. 脑卒中患者临床神经功能缺损程度评分标准 (1995) [J]. 中华神经科杂志, 1995, 28(6): 381-382.
- [6] 杨利军, 牛侨. 脑水肿机制研究进展 [J]. 山西医科大学学报, 2002, 33(2): 175-177.
- [7] 邱昕, 陈国华, 单萍, 等. 无创脑水肿动态监测在自发性脑出血

- 者中的应用 [J]. 神经损伤与功能重建, 2008, 3(5): 317-318.
- [8] 陈国华, 梅瑰, 邱昕, 等. 无创动态监测甘露醇联合通腑合剂治疗大面积脑梗死患者脑水肿临床观察 [J]. 中国中医急症, 2011, 20(2): 181-183.
- [9] 张秀华, 李支援, 孙孟炎. 脑出血患者血浆神经元特异性烯醇化酶、S-100 蛋白含量动态变化的研究 [J]. 菏泽医学专科学校学报, 2005, 17(3): 4-5.
- [10] 王蕾. 七叶皂甙钠对脑出血患者血清肿瘤坏死因子- $\alpha$  与 S100 蛋白含量的影响 [J]. 中国实用神经疾病杂志, 2009, 12(23): 26-28.

(收稿日期: 2012-01-08)