

• 论 著 •

血清 S-100B 蛋白联合 NSE 水平对新生儿缺氧缺血性脑病的预后评估价值*

陈小冰, 张雪梅, 陈求凝, 谢邦贵, 卢玉朱
(海南省第三人民医院新生儿科, 海南三亚 572000)

摘要:目的 探讨血清 S-100B 蛋白联合神经元特异性烯醇化酶(NSE)水平对新生儿缺氧缺血性脑病(HIE)的预后评估价值。方法 选取该院收治的 HIE 患儿 118 例, 根据其预后情况分为存活组($n=88$)和死亡组($n=30$)。采用神经症状临床分度分为轻中度组($n=82$)和重度组($n=36$), 比较各组第 1、3、5 天血清 S-100B 蛋白及 NSE 水平变化。应用受试者工作特征曲线(ROC 曲线)分析血清 S-100B 蛋白及 NSE 水平预测 HIE 患儿死亡的价值。结果 死亡组第 1、3、5 天血清 S-100B 蛋白及 NSE 水平均明显高于存活组, 且死亡组血清 S-100B 蛋白及 NSE 水平呈升高趋势($P<0.05$)。重度组第 1、3、5 天血清 S-100B 蛋白及 NSE 水平均明显高于轻中度组, 且重度组血清 S-100B 蛋白及 NSE 水平呈升高趋势($P<0.05$)。ROC 曲线显示, 第 3 天血清 S-100B 蛋白联合 NSE 水平预测 HIE 患儿死亡的 ROC 曲线下面积最大为 0.950(95%CI 0.892~0.997), 其灵敏度和特异度分别为 95.2% 和 89.6%。相关分析显示, 死亡组血清 S-100B 蛋白与 NSE 水平呈正相关($r=0.817, P<0.01$)。结论 血清 S-100B 蛋白与 NSE 水平与 HIE 患儿的病情严重程度相关, 第 3 天两项指标联合预测 HIE 患儿预后的价值较高。

关键词:新生儿; 缺氧缺血性脑病; S-100B 蛋白; 神经元特异性烯醇化酶

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2020.10.006 中图法分类号:R512

文章编号:1673-4130(2020)10-1175-04 文献标识码:A

Value of serum S-100B protein combined with NSE level in prognostic evaluation of neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy*

CHEN Xiaobing, ZHANG Xuemei, CHEN Qiuning, XIE Banggui, LU Yuzhu
(Department of Neonatology, the Third people's Hospital of Hainan Province, Sanya, Hainan 572000, China)

Abstract: Objective To investigate the value of serum S-100B protein combined with neuron-specific enolase (NSE) in evaluating the prognosis of neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy (HIE). **Methods** A total of 118 children with HIE who were treated in this hospital were selected and divided into survival group ($n=88$) and death group ($n=30$) according to their prognosis. According to the clinical classification of neurological symptoms were divided into mild to moderate group ($n=82$) and were severe group ($n=36$). The changes of serum S-100B protein and NSE levels on the 1, 3, 5 day of each group were compared. The receiver operating characteristic curve (ROC curve) was used to analyze the value of serum S-100B protein and NSE levels to predict the death of children with HIE. **Results** The levels of serum S-100B protein and NSE in the death group were significantly higher than those in the survival group on the 1, 3, 5 day, and the levels of serum S-100B protein and NSE in the death group showed an increasing trend ($P<0.05$). The levels of serum S-100B protein and NSE in the severe group were significantly higher than those in the mild to moderate group on the 1, 3, 5 day, and the serum S-100B protein and NSE levels in the severe group showed an increasing trend ($P<0.05$). The ROC curve showed that the area under the curve for predicting the death of children with HIE on the 3 day of serum S-100B protein combined with NSE level was 0.950 (95%CI 0.892—0.997). The sensitivity and specificity were 95.2% and 89.6%, respectively. Correlation analysis showed that there was a positive correlation between serum S-100B protein and NSE level in the death group ($r=0.817, P<0.01$). **Conclusion** The levels

* 基金项目:海南省医药卫生科研基金项目(17A200517)。

作者简介:陈小冰,女,副主任医师,主要从事临床新生儿疾病相关研究。

本文引用格式:陈小冰,张雪梅,陈求凝,等.血清 S-100B 蛋白联合 NSE 水平对新生儿缺氧缺血性脑病的预后评估价值[J].国际检验医学杂志,2020,41(10):1175-1178.

of serum S-100B protein and NSE are related to the severity of the disease in children with HIE, and the combination of the two items on 3 day has a higher value in predicting the prognosis of children with HIE.

Key words: newborn; hypoxic-ischemic encephalopathy; S-100B protein; neuron-specific enolase

新生儿缺氧缺血性脑病(HIE)是指新生儿在围生期由于缺血缺氧而导致的脑部损伤性疾病,可导致新生儿神经系统后遗症,引发残疾甚至新生儿死亡^[1]。近年来研究发现,S-100B 蛋白是 S-100 蛋白家族的成员之一,与新生儿脑损伤程度及预后密切相关,可作为中枢神经系统缺血缺氧或损伤的标志物^[2]。神经元特异性烯醇化酶(NSE)主要存在于神经组织及神经内分泌组织中,其水平变化与神经系统损害的严重程度密切相关,可作为评估神经系统损害的生物学标志物^[3]。本研究通过检测 HIE 患儿第 1、3、5 天血清 S-100B 蛋白及 NSE 水平变化,并分析其与 HIE 患儿的病情及预后的关系,旨在为判断 HIE 患儿的预后及救治提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2016 年 1 月至 2019 年 3 月本院收治的新生儿 HIE 118 例作为研究对象,男性 70 例,女性 48 例,日龄 2~7 d,平均(3.60±0.35)d。纳入标准:(1)均符合 HIE 诊断标准^[4],胎龄 37~42 周,出生体重 2 500~4 000 g, Apgar 评分≤7 分;(2)经 CT 或 MRI 检查确定脑损伤情况。排除标准:(1)先天性心脏病、神经系统发育畸形、脑膜炎、非窒息及产伤史所致头颅血肿、感染性疾病、呼吸系统疾病、巨大儿;(2)住院时间不足 5 d,不能配合本次研究者。本研究符合伦理学标准,经本院伦理学委员会审核批准,且所有入组新生儿的家属均已签署知情同意书。

1.2 研究方法 对出生 3 d 内的 HIE 患儿神经症状进行仔细的动态观察,并给予临床分度,其中轻度 HIE 39 例(兴奋抑制交替、肌张力正常或稍高、肌阵挛、瞳孔正常或扩大、原始反射、中枢性呼吸衰竭及脑电图正常),中度 HIE 43 例(嗜睡、肌张力及原始反射减弱、惊厥、中枢性呼吸衰竭、瞳孔缩小、脑电图表现为低电压),重度 HIE 36 例(昏迷、肌张力松软或间歇性伸肌张力增高、原始反射消失、惊厥、中枢性呼吸衰

竭明显、瞳孔不对称或扩大、对光反射迟钝、脑电图呈现爆发抑制、等电线)。根据治疗后好转情况将 118 例患儿分为 88 例存活组(好转出院)和 30 例死亡组。各组患儿的日龄、性别、胎龄及出生体质量等基本资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.3 观察指标 所有 HIE 患儿均分别于出生第 1、3、5 天采集静脉血 3 mL, 3 500 r/min 离心 10 min,离心半径 15 cm,检测血清 S-100B 蛋白及 NSE 水平变化。采用酶联免疫吸附测定检测血清 S-100B 水平,试剂盒购自美国 RD 公司。采用 E170 全自动电化学发光分析仪及配套试剂,电化学发光法检测 NSE 水平,操作过程均严格按照仪器 SOP 文件及试剂盒说明书进行。

1.4 统计学处理 采用 SPSS20.0 统计软件分析,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,两独立样本均数的比较采用成组 t 检验,组内比较采用重复测量的方差分析。应用受试者工作特征曲线(ROC 曲线)分析血清 S-100B 蛋白及 NSE 水平对 HIE 患儿预后评估的价值,ROC 曲线下面积(AUC)比较采用 Z 检验。相关性分析采用 Pearson 相关分析, $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 死亡组和存活组血清 S-100B 蛋白及 NSE 水平比较 死亡组第 1、3、5 天血清 S-100B 蛋白及 NSE 水平均明显高于存活组,且随时间变化,死亡组血清 S-100B 蛋白及 NSE 水平呈升高趋势,各时间点比较,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

2.2 重度组和轻中度组血清 S-100B 蛋白及 NSE 水平比较 重度组第 1、3、5 天血清 S-100B 蛋白及 NSE 水平均明显高于轻中度组,且随时间变化,重度组血清 S-100B 蛋白及 NSE 水平呈升高趋势,各时间点比较,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

表 1 死亡组和存活组血清 S-100B 蛋白及 NSE 水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	S-100B(μg/L)			NSE(ng/L)		
		第 1 天	第 3 天	第 5 天	第 1 天	第 3 天	第 5 天
存活组	88	2.30±0.62	3.24±0.91	3.08±0.84	22.50±4.82	30.42±6.30	25.60±5.13
死亡组	30	3.62±1.08	4.93±1.41 ^a	6.52±1.85 ^{ab}	37.24±8.52	48.40±10.15 ^a	61.20±13.48 ^{ab}
<i>t</i>		4.206	5.210	9.827	7.516	9.624	12.815
<i>P</i>		0.014	0.005	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:与死亡组第 1 天比较, ^a $P<0.05$;与死亡组第 3 天比较, ^b $P<0.05$ 。

2.3 血清 S-100B 蛋白及 NSE 水平预测 HIE 患儿死亡的价值 在单项指标中,第 3 天 NSE 最佳临界值为 37.50 ng/L 时,其预测 HIE 患儿死亡的灵敏度和

特异度较好,分别为 85.0%和 83.6%。第 3 天血清 S-100B 蛋白联合 NSE 水平预测 HIE 患儿死亡的 AUC 为 0.950(95%CI 0.892~0.997),明显高于第

3 天 S-100B 蛋白及 NSE 单独检测,差异有统计学意义($Z=5.204,4.705,P<0.05$),见表 3、图 1。

表 2 重度组和轻中度组血清 S-100B 蛋白及 NSE 水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	S-100B($\mu\text{g/L}$)			NSE(ng/L)		
		第 1 天	第 3 天	第 5 天	第 1 天	第 3 天	第 5 天
轻中度组	82	2.45 $\pm$ 0.68	3.36 $\pm$ 0.95	3.24 $\pm$ 0.86	26.14 $\pm$ 5.20	34.28 $\pm$ 6.74	30.16 $\pm$ 6.12
重度组	36	3.48 $\pm$ 1.04	4.75 $\pm$ 1.32 ^a	6.37 $\pm$ 1.74 ^{ab}	34.80 $\pm$ 7.85	45.27 $\pm$ 9.63 ^a	57.35 $\pm$ 12.90 ^{ab}
t		3.962	4.285	8.263	5.113	6.205	10.713
P		0.025	0.012	<0.001	0.008	<0.001	<0.001

注:与重度组第 1 天比较,^a $P<0.05$;与重度组第 3 天比较,^b $P<0.05$ 。

表 3 血清 S-100B 蛋白及 NSE 水平预测 HIE 患儿死亡的价值

项目	最佳临界值	AUC(95%CI)	灵敏度(%)	特异度(%)	阳性预测值(%)	阴性预测值(%)
第 1 天 S-100B 蛋白	3.15 $\mu\text{g/L}$	0.724(0.663~0.782)	71.2	66.3	69.4	68.3
第 3 天 S-100B 蛋白	3.92 $\mu\text{g/L}$	0.835(0.773~0.895)	82.0	79.4	82.6	78.5
第 5 天 S-100B 蛋白	5.10 $\mu\text{g/L}$	0.788(0.731~0.845)	78.3	73.0	75.8	76.0
第 1 天 NSE	29.20 ng/L	0.756(0.694~0.817)	74.6	71.0	73.4	72.8
第 3 天 NSE	37.50 ng/L	0.864(0.806~0.922)	85.0	83.6	86.2	82.7
第 5 天 NSE	50.64 ng/L	0.804(0.747~0.866)	80.4	75.6	78.4	77.5
第 1 天两项联合	—	0.812(0.754~0.875)	81.5	76.0	78.3	79.4
第 3 天两项联合	—	0.950(0.892~0.997)	95.2	89.6	92.5	92.6
第 5 天两项联合	—	0.852(0.795~0.913)	84.0	79.0	81.3	82.5

注:—表示该项无数据。

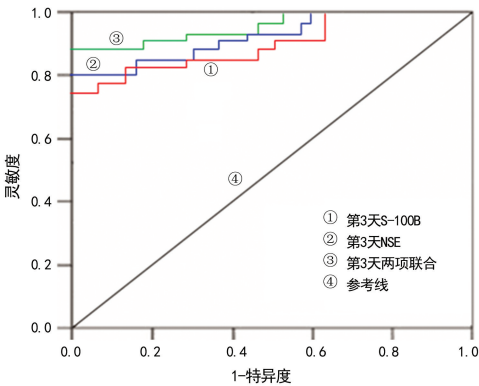
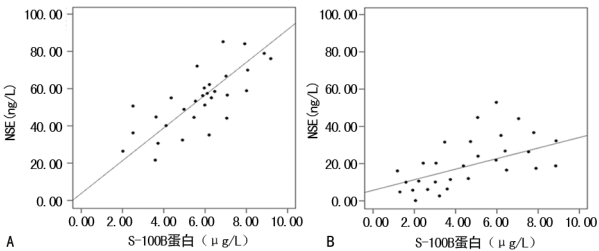


图 1 第 3 天血清 S-100B 蛋白及 NSE 水平预测 HIE 患儿死亡的 ROC 曲线

2.4 HIE 患儿血清 S-100B 蛋白与 NSE 水平的相关性分析 Pearson 相关分析显示,死亡组血清 S-100B 蛋白与 NSE 水平呈正相关($r=0.817,P<0.05$),存活组血清 S-100B 蛋白与 NSE 水平无明显相关性($r=0.205,P>0.05$),见图 2。



注:A 表示死亡组;B 表示存活组。

图 2 血清 S-100B 蛋白与 NSE 水平的相关性

3 讨 论

HIE 是由于围生期各种因素引起的缺氧和脑血流量减少或暂停而导致的脑损伤,具有较高的发病率及病死率,已成为严重危害儿童健康,影响生活质量的重要疾病之一。S-100B 蛋白主要富集于中枢神经系统的星形胶质细胞和垂体前叶细胞,在脑损伤的病理生理变化中发挥着双重作用。既往研究表明,脑损伤后 S-100B 蛋白通过受损血脑屏障进入血浆中,从而使血浆 S-100B 蛋白水平显著升高,可作为血脑屏障破坏的生物标志物^[5]。NSE 是一种糖酵解酶,主要存在于神经元及神经内分泌细胞的胞质中,参与脑组织糖酵解的过程,脑损伤时可导致脑脊液中的 NSE 水平升高,是观察脑内神经元损伤或坏死程度的灵敏指标^[6]。MERCIER 等^[7]研究发现,脑出血、颅脑损伤等原因引起神经元功能结构损伤时,血清 NSE 水平显著升高,可作为反映大脑神经元出现损伤的可靠指标。亦有研究表明,NSE 水平高低反映了脑神经元受损严重程度及受损范围的大小,脑组织损伤越重,NSE 水平释放越多^[8]。

本研究结果显示,死亡组第 1、3、5 天血清 S-100B 蛋白及 NSE 水平均明显高于存活组,且死亡组血清 S-100B 蛋白及 NSE 水平呈持续升高的状态;重度组第 1、3、5 天血清 S-100B 蛋白及 NSE 水平均明显高于轻中度组,且重度组血清 S-100B 蛋白及 NSE 水平呈持续升高的状态。说明血清 S-100B 蛋白及 NSE 水平变化可在一定程度上反映 HIE 患儿病情的严重程

度,死亡组 HIE 患儿病情无法得到有效控制,血清 S-100B 蛋白及 NSE 水平升高,而且第 3 天显著升高。分析其原因:一方面 HIE 造成血脑屏障受损,血脑屏障通透性增高使 S-100B 通过血脑屏障进入血液,血清中 S-100B 蛋白水平迅速升高;另一方面脑损伤发生后,可引起神经细胞受损,使血脑屏障的通透性也随之增加,进而导致脑脊液及血液释放大量的 NSE。臧丽娇等^[9]研究显示,动态监测血清 S-100B 蛋白水平可作为早期评价新生儿脑损伤的灵敏指标,为 HIE 的早期诊断及干预治疗提供客观依据。RODRÍGUEZ 等^[10]研究表明,NSE 主要存在于神经组织及神经内分泌组织中,是脑损伤的灵敏性和特异性指标,其水平变化可以反映脑损伤的严重程度,并且随脑损伤程度加重而明显升高。

本研究应用 ROC 曲线分析显示,不同时间点血清 S-100B 蛋白及 NSE 水平预测 HIE 患儿预后的 AUC 不同,在单项指标中,第 3 天 NSE 水平预测 HIE 患儿死亡的灵敏度和特异度较好,且第 3 天血清 S-100B 蛋白联合 NSE 水平预测 HIE 患儿死亡的 AUC 最大,其灵敏度和特异度最高。相关性分析也显示,死亡组血清 S-100B 蛋白与 NSE 水平显著相关。这说明单独检测血清 S-100B 蛋白或 NSE 水平预测 HIE 患儿预后具有一定的局限性,第 3 天血清 S-100B 蛋白联合 NSE 水平检测有助于提高 HIE 患儿预后评估的准确性。陈前安等^[11]研究显示,血清 S-100B 蛋白及 NSE 水平与脑损伤患儿病情严重程度呈正相关,是判断脑损伤患儿的严重程度及预后的灵敏指标。班立芳等^[12]研究发现,随着病情程度的加重,血清 S-100B 蛋白与 NSE 水平均呈升高趋势。动态监测血清 S-100B 蛋白及 NSE 水平有助于 HIE 的早期诊断,且可作为判断 HIE 患儿病情程度的实验室指标。另有研究表明,HIE 患儿病情越重,血清 S-100B 蛋白水平越高^[13]。因此,早期监测血清 S-100B 蛋白及 NSE 水平变化有助于评估 HIE 患儿的严重程度,从而更好地指导临床医生治疗。

4 结 论

血清 S-100B 蛋白及 NSE 水平变化与 HIE 患儿的病情严重程度及预后相关,动态监测血清 S-100B 蛋白及 NSE 水平变化有助于指导临床医生治疗,对降低 HIE 患儿的病死率具有重要意义。单独使用血清 S-100B 蛋白或 NSE 水平预测 HIE 患儿预后的价值有限,第 3 天 S-100B 蛋白联合 NSE 检测为 HIE 患儿预后评估提供了较高的参考价值。但本研究为单中心研究,样本数量不多,今后有待进一步扩大样本量进行更深入的多中心前瞻性研究。

参考文献

- [1] YILDIZ E P, EKICI B, TATLI B. Neonatal hypoxic ischemic encephalopathy: an update on disease pathogenesis and treatment[J]. Expert Rev Neurother, 2017, 17(5): 449-459.
- [2] ALSHWEKI A, PÉREZ-MUÑOZURI A, LÓPEZ-SUÁREZ O, et al. Relevance of urinary S100B protein levels as a short-term prognostic biomarker in asphyxiated infants treated with hypothermia[J]. Medicine (Baltimore), 2017, 96(44): e8453.
- [3] RUSLIN M, WOLFF J, YUSUF H Y, et al. Use of neuron-specific enolase to predict mild brain injury in motor-cycle crash patients with maxillofacial fractures: a pilot study[J]. Chin J Traumatol, 2019, 22(1): 47-50.
- [4] 中华医学会儿科学分会新生儿学组. 新生儿缺氧缺血性脑病诊断标准[J]. 中华儿科杂志, 2005, 43(8): 584.
- [5] 刘天旭, 别静洋. S-100B IGF-1 APN 与新生儿缺氧缺血性脑病相关性分析[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2017, 20(13): 63-65.
- [6] CATLI G, ANIK A, ACAR S, et al. Brain injury markers: S100 calcium-binding protein B, neuron-specific enolase and glial fibrillary acidic protein in children with diabetic ketoacidosis[J]. Pediatr Diabetes, 2018, 19(5): 1000-1006.
- [7] MERCIER E, TARDIF P A, CAMERON P A, et al. Prognostic value of neuron-specific enolase(NSE)for prediction of post-concussion symptoms following a mild traumatic brain injury: a systematic review[J]. Brain Inj, 2018, 32(1): 29-40.
- [8] 朱辉, 周树生. 急性重症颅脑损伤患者血清 NSE、MMP-9 水平及与脑部神经功能恢复的关系[J]. 中国老年学杂志, 2017, 37(13): 3226-3227.
- [9] 臧丽娇, 仇杰, 庄根苗, 等. 血清 S100B 蛋白、神经元特异性烯醇化酶与新生儿低血糖脑损伤的相关性[J]. 山东大学学报(医学版), 2016, 54(4): 51-54.
- [10] RODRÍGUEZ A, EGEA-GUERRERO J J, GORDILLO-ESCOBAR E, et al. S100B and neuron-specific enolase as mortality predictors in patients with severe traumatic brain injury[J]. Neurol Res, 2016, 38(2): 130-137.
- [11] 陈前安, 吴光声, 王燕霞. 血清 NSE、S100B 水平与新生儿 HBD 病情的相关性研究[J]. 中国妇幼保健研究, 2018, 29(12): 1527-1530.
- [12] 班立芳, 侯淑芬, 刘晓莉, 等. 新生儿缺氧缺血性脑病 S-100B 与 NSE 的检测及临床意义[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2017, 20(7): 69-71.
- [13] 刘冬丽, 钱东星, 余凤娟, 等. 血清 S-100B 蛋白在新生儿缺氧缺血性脑病中的应用价值[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2016, 19(7): 126-127.