

• 论 著 •

血清 S100B 检测对创伤性脑损伤的诊断价值*

张志强

北京大学第三医院延庆医院检验科, 北京 102100

摘要:目的 探讨血清 S100 钙结合蛋白 B(S100B)在判断创伤性脑损伤(TBI)患者病情严重程度和预后评估中的应用价值。方法 选取该院救治的 106 例 TBI 患者,分别于伤后第 1、3、5 天检测血清 S100B 的水平;根据入院时的格拉斯哥昏迷评分(GCS)分为 3 组:轻度组 65 例、中度组 14 例、重度组 27 例;按照 3 个月时随访的格拉斯哥预后评分(GOS),分为死亡组 19 例、预后不良组 21 例、预后良好组 66 例。另外,选取该院同期体检健康者 100 例作为对照组。绘制受试者工作特征曲线(ROC 曲线)分析 S100B 水平对患者 3 个月时发生预后不良结局和 3 个月内发生死亡的预测价值。结果 TBI 组血清 S100B 水平高于对照组($P<0.05$);预后不良组和死亡组 S100B 水平在伤后 1、3、5 天均高于预后良好组($P<0.05$);轻度组和预后良好组 S100B 水平随治疗的进行逐渐下降,而重度组和死亡组则持续升高。相关性分析显示,血清 S100B 水平与入院时 GCS 评分呈负相关($r=-0.574, P<0.001$),与伤后 3 个月时的 GOS 评分呈负相关($r=-0.670, P<0.001$);ROC 曲线分析显示,S100B 水平用于预后不良预测的 AUC 为 0.936(95%CI:0.894~0.978),最佳诊断界值为 430 pg/mL;用于死亡预测的 AUC 为 0.972(95%CI:0.945~1.000),最佳诊断界值为 793.5 pg/mL。结论 血清 S100B 水平的变化与 TBI 的严重程度及预后情况密切相关。通过动态监测 S100B 水平,可以客观评价患者的病情进展和治疗效果,值得临床推广。

关键词:血清 S100 钙结合蛋白 B; 脑损伤; 生物标志物; 预后

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2021.04.016

中图法分类号:R446.11

文章编号:1673-4130(2021)04-0457-05

文献标志码:A

Diagnostic value of serum S100B in traumatic brain injury*

ZHANG Zhiqiang

Department of Clinical Laboratory, Yanqing Hospital, the Third Hospital of Peking University, Beijing 102100, China

Abstract: **Objective** To explore the clinical value of serum S100 calcium binding protein B(S100B) in judging the severity and prognosis of patients with traumatic brain injury(TBI). **Methods** The levels of serum S100B were measured on the 1st, 3rd and 5th day after injury in 106 patients with TBI treated in the hospital; According to the Glasgow Coma Scale(GCS), on admission, the patients were divided into three groups: mild group ($n=65$), moderate group ($n=14$) and severe group ($n=27$). According to the Glasgow Outcome Scale (GOS), after 3 months, the patients were divided into death group ($n=19$), poor prognosis group ($n=21$) and good prognosis group ($n=66$). At the same time, 100 healthy people who underwent physical examination in the hospital were enrolled as the control group. Receiver operating characteristic curve (ROC) was drawn to analyze the predictive value of S100B level for poor prognosis after 3 months and death within 3 months. **Results** The level of serum S100B in TBI group was significantly higher than that in control group, and that in poor prognosis group and death group was significantly higher than that in good prognosis group($P<0.05$). The level of S100B decreased gradually in mild group and good prognosis group, but increased continuously in severe group and death group. Correlation analysis showed that the level of serum S100B was negatively correlated with the GCS score at admission ($r=-0.574$) and with the GOS score 3 months after the TBI($r=-0.670, 0.000$). In addition, ROC curve analysis showed that the predictive value of AUC for poor prognosis

* 基金项目:北京市延庆区优秀人才培养项目(YQRC2018-0208)。

作者简介:张志强,男,主管技师,主要从事神经系统疾病和脑损伤领域的相关研究。

本文引用格式:张志强.血清 S100B 检测对创伤性脑损伤的诊断价值[J].国际检验医学杂志,2021,42(4):457-460.

was 0.936(95%CI:0.894—0.978),and the cut-off value was 430 pg/mL,and the predictive value of AUC for predicting death was 0.972(95%CI:0.945—1.000),and the cut-off value was 793.5 pg/mL. **Conclusion** The change of serum S100B level is closely related to the severity and prognosis of TBI,especially through dynamic monitoring,it can be used to objectively evaluate the injury progress and treatment effect of patients,which is worth popularizing in clinic.

Key words: S100B; traumatic brain injury; biomarkers; prognosis

创伤性脑损伤(TBI)给社会带来极大的医疗负担和经济负担^[1]。在世界范围内,估计每年有 1 000 万人受 TBI 影响,许多人虽然幸存下来,但终生残疾^[2]。如何对 TBI 的严重程度和预后进行评估是目前临床医生关注的热点问题。尽管影像学诊断和相应的量表评分[格拉斯哥昏迷评分(GCS)、格拉斯哥预后评分(GOS)]在 TBI 的诊断和严重程度评估中的应用取得了较大进展,但还存在许多不足之处。例如,症状较轻的脑挫裂伤患者和一些弥漫性轴索损伤的患者因缺乏特异性的 CT 表现,往往容易被误诊、漏诊,甚至导致病情的延误^[3]。量表评分系统本身也受到医生主观因素、经验及患者状态、饮酒情况、反应程度等方面的影响;而作为客观数据的实验室检测指标未被相关指南推荐使用。但在这一领域进行的研究已经表明,有些实验室检测指标有成为神经系统损伤标志物的可能^[4],其中以 S100 钙结合蛋白 B(S100B)最受关注。本研究对 TBI 患者的血清 S100B 水平进行了动态监测,旨在探讨 S100B 水平变化与 TBI 严重程度的关系及在预后评估中的价值,为其在临床中的推广应用提供一定的理论依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取北京大学第三医院延庆医院 2019 年 2 月至 2020 年 2 月收治的 TBI 患者 106 例作为 TBI 组;其中男性 66 例,年龄(55.50 ± 1.77)岁;女性 40 例,年龄(52.00 ± 2.87)岁。所有患者均于事故发生后 12 h 内入院就诊,平均就诊时间为事故发生后(4.1 ± 0.9)h;均有明确的致伤原因,符合 TBI 的诊断标准^[5]。另外,选取同时期本院体检健康者 100 例作为对照组;其中男性 50 例,年龄(50.00 ± 8.62)岁;女性 50 例,年龄(48.00 ± 6.32)岁。TBI 组与对照组性别构成、年龄比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。致伤原因:交通事故 53 例,坠落 12 例,打击 3 例,跌倒摔伤 33 例,运动伤 5 例。CT 影像学显示的外伤类型:弥漫性轴索损伤 12 例,脑挫裂伤 40 例,蛛网膜下腔出血 12 例,硬膜下、硬膜外血肿共 31 例,未见明显异常 11 例。本项研究经过本院伦理委员会审查批准,纳入研究者或家属对本研究了解,并签署知情同意书。

1.2 排除标准 (1)有严重心、脑、肾器官实质性病

变;(2)有中枢神经系统病史(如脑梗死、脑出血等等);(3)有肺部感染性疾病;(4)有恶性肿瘤病史;(5)中途转院或自动放弃治疗自行出院;(6)住院治疗时间不足 5 d。(7)后期回访时临床数据缺失。

1.3 仪器与试剂 采用瑞士罗氏公司的 Cobas e601 全自动电化学发光分析仪及其相关原装配套试剂、定标液和质控品(均为同一批号)。

1.4 方法 损伤评级:所有患者均在损伤后入院就诊的第一时间进行 GCS 评估,并依据 GCS 将患者分为轻度组(GCS:13~15 分,65 例)、中度组(GCS:9~12 分,14 例)、重度组(GCS ≤ 8 分,27 例)。预后评估:于伤后 3 个月对所有患者(死亡者除外)通过电话进行回访,了解患者病情转归情况,进行 GOS 评估并分为 3 组:预后良好组(GOS 4~5 分)66 例、预后不良组(GOS 2~3 分)21 例,死亡组(GOS 1 分)19 例。S100B 的检测:采用电化学发光双抗体夹心的方法进行检测。采集患者入院第 1、3、5 天的静脉血标本用于血清 S100B 水平的检测,其中第 1 天的采集时间均在伤后 12 h 内,第 3 天和第 5 天均在当天早晨空腹采集。对照组于受检当日清晨空腹抽取静脉血。所有标本以 $1\ 600 \times g$ 离心 15 min,分离出血清,去除溶血、脂血等不合格标本,置于 $-80\ ^\circ\text{C}$ 冰箱保存待测。

1.5 统计学处理 采用 SPSS23.0 软件进行统计分析。呈正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 t 检验;S100B 的检测数据呈非正态分布,采用 $[M(P_{25} \sim P_{75})]$ 表示,组间比较采用 Mann-Whitney U 检验,组内比较采用 Kruskal Wallis 检验进行分析;采用非参数 Spearman 秩相关来进行相关性分析;采用受试者工作特征曲线(ROC 曲线)分析 S100B 水平对于伤后 3 个月时预后不良及死亡的预测价值,通过分析 ROC 曲线的曲线下面积(AUC),建立相应的诊断界值; $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 TBI 组和对照组血清 S100B 水平的比较 TBI 组血清 S100B 水平高于对照组 [$196.6(80.78 \sim 520.25)$ pg/mL vs. $14.35(11.3 \sim 19.35)$ pg/mL, $P < 0.001$]。

2.2 不同损伤程度 TBI 患者血清 S100B 水平的动态变化及比较 随着颅脑损伤程度的增加,血清 S100B

水平也在不断增加。通过动态监测第 1、3、5 天的 S100B 水平,可以看出颅脑损伤轻度组和中度组随入院时间的增加 S100B 水平不断降低,而重度组则不断增加。各时间点 S100B 水平 3 组间比较,差异均有统计学意义($P<0.05$);中度组和重度组比较,入院后第 1 天比较差异无统计学意义($P>0.05$),入院后第 3、5 天比较差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

2.3 血清 S100B 水平与 TBI 患者 GCS 评分和 GOS 评分的相关性分析 Spearman 相关分析显示 S100B

与 GCS 评分呈负相关($r=-0.574,P<0.001$),与 GOS 评分呈负相关($r=-0.670,P<0.001$)。

2.4 不同预后患者血清 S100B 水平的动态变化及比较 回顾性分析显示,不同时间点 S100B 水平由低到高依次为预后良好组、预后不良组、死亡组,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 2。在死亡组 S100B 水平持续升高;预后良好组中则持续降低;预后不良组,由于病情的反复,忽高忽低。见表 2。

表 1 不同损伤程度患者血清 S100B 水平在不同时间点的比较[$M(P_{25} \sim P_{75})$,pg/mL]

组别	n	入院后 S100B 水平		
		第 1 天	第 3 天	第 5 天
轻度组	65	105.0(62.75~243.5)	65.0(41.50~172.50)	49.1(28.0~95.75)
中度组	14	422.0(306.25~657.25)*	173.0(98.75~823.75)*	87.5(47.4~1 424.75)*
重度组	27	520.0(278.0~2 850.0)*	1 572.0(456.0~3 660.0)* Δ	2 210.0(336.0~8 110.0)* Δ

注:与轻度组比较,* $P<0.05$;与重度组比较, $\Delta P<0.05$ 。

表 2 不同预后的 TBI 患者不同时间点的血清 S100B 水平及比较[$M(P_{25} \sim P_{75})$,pg/mL]

组别	n	入院后 S100B 水平		
		第 1 天	第 3 天	第 5 天
死亡组	19	652.0(434.0~2 850.0)	1 585.0(674.0~3 660.0)	3 370.0(1 254~8 110.0)
预后不良组	21	412.0(184.0~1 640.0)*	665.0(127.2~1 635.0)*	436.0(97.8~13 780.0)*
预后良好组	66	105.5(66.6~324.0)* Δ	65.0(42.3~138.3)* Δ	44.1(28.0~69.0)* Δ

注:与死亡组比较,* $P<0.05$;与预后不良组比较, $\Delta P<0.05$ 。

2.5 血清 S100B 水平用于预测 TBI 患者预后不良的价值 ROC 曲线分析图 1、见表 3。

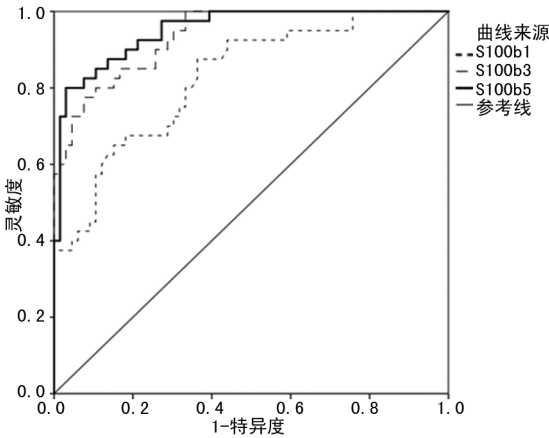


图 1 入院第 1、3、5 天 S100B 水平用于预测 TBI 患者预后不良的 ROC 曲线

2.6 血清 S100B 水平对 TBI 患者死亡的预测价值 ROC 曲线分析 见图 2、表 4。

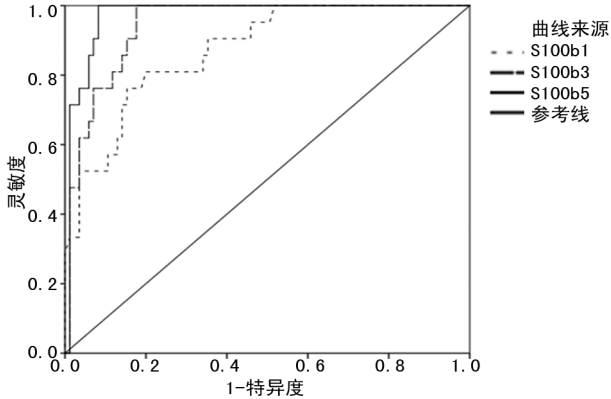


图 2 第 1、3、5 天的 S100B 水平用于预测 3 个月内 TBI 患者死亡的 ROC 曲线

表 3 入院第 1、3、5 天的 S100B 水平用于预测 TBI 患者预后不良的价值分析

采集时间	AUC(95%CI)	灵敏度(%)	特异度(%)	最大约登指数	最佳诊断界值(pg/mL)
第 1 天	0.826(0.747~0.906)	87.5	63.6	0.511	155.25
第 3 天	0.936(0.894~0.978)	77.5	92.4	0.699	430.00
第 5 天	0.952(0.915~0.988)	80.0	97.0	0.770	343.50

表 4 入院第 1、3、5 天的 S100B 水平用于预测 TBI 患者 3 个内 TBI 患者死亡的价值分析

采集时间	AUC(95%CI)	灵敏度(%)	特异度(%)	最大约登指数	最佳临界值(pg/mL)
第 1 天	0.873(0.795~0.950)	76.2	84.7	0.609	478.5
第 3 天	0.943(0.902~0.985)	100.0	82.4	0.824	430.0
第 5 天	0.972(0.945~1.000)	100.0	91.8	0.918	793.5

3 讨 论

TBI 是一类机制复杂,病情凶险多变,预后评估困难的一类疾病^[6]。UNDEN 等^[7]通过研究发现血清 S100B 水平可以用于预测颅脑损伤的 CT 检查结果,可减少 CT 检查次数,并用于指导治疗和评估预后。S100B 是一种相对分子质量较小的钙离子结合蛋白^[8],主要存在于星形胶质细胞和中枢神经系统的胶质细胞中^[9]。主要功能是营养和保护神经元、调节细胞可塑性、参与信息传递、调节细胞代谢,为大脑特异蛋白^[10]。正常情况下 S100B 无法通过血脑屏障,而颅脑损伤患者血脑屏障被破坏,使得大量 S100B 释放入血^[11]。

本研究发现,TBI 后血清 S100B 水平明显升高,且轻度组、中度组、重度组水平依次升高。轻度组 S100B 水平低于中度组和重度组;而中度组同重度组入院第 1 天比较,差异无统计学意义。这可能与以下情况有关:(1)在院前治疗过程中使用大量的镇静剂和神经肌肉阻滞剂等药物使患者神经反应减弱,阻碍了神经学的检查,造成医生在评估患者病情严重程度时,GCS 评分降低。(2)血液中的 S100B 并不是完全来自脑组织,可能从损伤的脂肪组织和骨骼肌细胞、软骨细胞等释放到血液中,而在大部分的交通事故中,患者多数表现为全身性损伤,有可能造成 S100B 水平的假性升高。随着不断地积极治疗和患者病情的好转,轻度组 S100B 水平快速下降,说明患者治疗效果较好;而重度组 S100B 水平则持续升高,说明患者的治疗效果不佳,需要医生进一步进行干预或更改治疗方案。这表明 S100B 水平的变化与疾病的进展存在一定相关性,有助于医生了解患者伤情的进展和变化。

在预后评估方面,当 TBI 患者进入急诊科和病房时,经常处于镇静或插管的状态,这使得神经功能评估成为问题^[12]。虽然 CT 检查有助于诊断,但是很难达到预测患者预后的目的,并且患者往返于病房和 CT 室之间也不太方便。本研究显示,S100B 水平在死亡组、预后不良组、预后良好组中呈依次降低的趋势,也证明了 S100B 水平可以作为评估疗效和预后的一种手段。预后良好组的 S100B 水平随着治疗的进行不断降低;死亡组 S100B 水平一直持续大幅升高;预后不良组 S100B 水平变化没有明显的趋势,有所反

复,忽高忽低,这可能与这些患者病情不稳定,引发了脑水肿、颅内压增高等继发性脑损伤有关^[13]。这些都证明 S100B 水平对患者预后评估有重要意义。

通过 ROC 曲线分析得到,以第 3 天患者 S100B 水平预测预后不良的发生最为恰当,AUC 为 0.936(95%CI:0.894~0.978),诊断界值为 430 pg/mL,灵敏度和特异度分别为 77.5%、92.4%。以第 5 天患者 S100B 水平预测死亡的发生最为恰当,AUC 为 0.972(95%CI:0.945~1.000),诊断界值为 793.5 pg/mL。灵敏度和特异度分别为 100.0%、91.8%。

综上所述,本研究认为血清 S100B 水平对判断 TBI 的严重程度、病情的动态变化及患者的预后都有一定的价值,证实了 S100B 是较为敏感且对颅脑损伤评价有较高临床应用价值的指标^[14]。但是本研究研究中也有一定的局限性,一方面是患者纳入数量相对偏少,另一方面是患者严重程度和 CT 诊断类型分布不均,采集标本时间不统一等,仍有待于消除上述因素后进行大样本、多中心的研究。

参考文献

[1] MONDELLO S, SCHMID K, BERGER R P, et al. The challenge of mild traumatic brain injury: role of biochemical markers in diagnosis of brain damage[J]. Med Res Rev, 2014, 34(3): 503-531.

[2] HYDER A A, WUNDERLICH C A, PUVANACHANDRA P, et al. The impact of traumatic brain injuries: a global perspective[J]. Neuro Rehabilitation, 2007, 22(5): 341-353.

[3] 黄纯真. 重型颅脑损伤治疗方法的研究进展[J/CD]. 中华神经创伤外科电子杂志, 2015, 1(1): 45-48.

[4] 顾志伟, 屠传建, 宋大刚, 等. 血清 NSE、S100B 蛋白和颅脑损伤程度及预后的相关性研究[J]. 浙江创伤外科, 2019, 24(3): 524-526.

[5] 杨树源, 张建宁. 神经外科学[M]. 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 2015.

[6] 杨文进, 郭义君, 童武松, 等. 急性颅脑损伤后早期血清 Tau 蛋白的动态变化及临床意义[J]. 中国临床神经外科杂志, 2017, 22(8): 536-538.

[7] UNDEN J, INGEBRIGTSEN T, ROMNER B. Management of minor head injuries with the help of a blood test: S100B analysis can reduce the number(下转第 464 页)

在肺癌患者预后判断及分子病理机制中的作用未能涉及,这也将是本课题组下一步研究的重点。

综上所述,这 5 项肿瘤标志物在肺癌筛查中的作用各有侧重,联合检测可辅助肺癌病理类型及 TNM 分期的判断,为临床诊断和治疗提供依据。

参考文献

[1] DING X, CAO H, CHEN X, et al. Cellular immunotherapy as maintenance therapy prolongs the survival of the patients with small cell lung cancer[J]. J Transl Med, 2015, 13(1):1-12.

[2] HART C, VOQELHUBER M, WOLFF D, et al. Ana-koinosis: communicative reprogramming of tumor systems-for rescuing from chemorefractory neoplasia[J]. Cancer Microenviron, 2015, 8(2):75-92.

[3] 马文莉. NSE、CYFRA21-1、SCC 联合检测在肺癌诊断中的应用[J]. 中国医药指南, 2014, 12(32):51-52.

[4] 刘嘉琳, 何法霖, 徐百友. 血清肿瘤标志物在老年肺癌诊断的作用分析[J]. 中国地方病防治杂志, 2014, 29(S1):S127-S128.

[5] 钟兴勇, 黄建成. 免疫抑制法测定非心肌损伤患者 CK-MB>CK 的原因分析[J]. 医药前言, 2015, 5(23):124-125.

[6] AMAMOTO R, UCHIUMI T, YAGI M, et al. The expression of ubiquitous mitochondrial creatine kinase is downregulated as prostate cancer progression[J]. J Cancer, 2016, 7(1):50-59.

[7] ELSHAFAE S M, HASSAN B B, SUPSAVHAD W, et al. Gastrin-releasing peptide receptor (GRPr) promotes

EMT, growth and invasion in canine prostate cancer[J]. Prostate, 2016, 76(9):796-809.

[8] 聂婷婷, 王迎难, 张佳祺, 等. 血清胃泌素释放肽前体对小细胞肺癌的诊断价值[J]. 临床内科杂志, 2014, 31(1):25-27.

[9] 崔冉亮, 李悦国, 张鹏, 等. 胃泌素释放肽前体在小细胞肺癌中的应用[J]. 山东医药, 2015, 4(42):63-64.

[10] 佟威威, 佟广辉, 王婧, 等. Cyfra21-1、NSE、SCCA 和 CRP 在肺癌诊断中的应用[J]. 中国免疫学杂志, 2015, 31(3):396-400.

[11] 詹勤元, 郭善娴, 贺冬梅, 等. 肺癌化疗前后 NSE、CEA、SCC-Ag 的表达及意义[J]. 实用癌症杂志, 2017, 32(3):392-394.

[12] HUANG Z, XU D, ZHANG F, et al. Pro-gastrin-releasing peptide and neuron-specific enolase: useful Predictors of response to chemotherapy and survival in patients with small cell lung cancer[J]. Clin Transl Oncol, 2016, 18(10):1019-1025.

[13] KORSE C M, HOLDENRIEDER S, ZHI X Y, et al. Multicenter evaluation of a new progastrin-releasing peptide (ProGRP) immunoassay across Europe and China[J]. Clin Chim Acta, 2015, 438:388-395.

[14] 李自生, 王永生, 秦文燕, 等. 血清 CEA、CYFRA21-1、NSE、CA724 联合检测对肺癌的诊断价值[J]. 蚌埠医学院学报, 2014, 39(4):535-538.

[15] 陈燕, 彭伟, 黄艳芳, 等. 治疗前血清神经元特异性烯醇化酶水平在预测晚期非小细胞肺癌脑转移及预后中的意义[J]. 中华肿瘤杂志, 2015, 37(7):508-511.

(收稿日期:2020-08-12 修回日期:2020-12-23)

(上接第 460 页)

of CT examinations and patient admissions[J]. Lakartidningen, 2008, 105(24/25):1846-1848.

[8] 于芸, 韩如泉. 生物标志物在创伤性脑损伤中的应用[J]. 国际麻醉学与复苏杂志, 2013, 34(2):126-137.

[9] THELIN E P, NELSON D W, BELLANDER B M. A review of the clinical utility of serum S100B protein levels in the assessment of traumatic brain injury[J]. Acta Neurochir, 2017, 159(2):209-225.

[10] 曹红玲, 郭悦平, 王跃振, 等. 生物标志物在创伤性脑损伤临床鉴别诊断中的应用[J]. 国际麻醉学与复苏杂志, 2018, 39(6):573-578.

[11] 别黎, 刘兴吉. 创伤性颅脑损伤主要损伤标志物的研究进

展[J]. 中华创伤杂志, 2015, 31(4):380-382.

[12] MURRAY G D, BUTCHER I, MCHUGH G S, et al. Multivariable prognostic analysis in traumatic brain injury: results from the IMPACT study[J]. J Neurotrauma, 2007, 24(2):329-337.

[13] STROICK M, FATAR M, RAGOSCHKE-SCHUMM A, et al. Protein S-100B-a prognostic marker for cerebral damage[J]. Curr Med Chem, 2006, 13(25):3053-3060.

[14] 李俊, 刘红朝, 张刚利, 等. 重型颅脑损伤患者血清 NSE 检测及其临床意义[J]. 华中科技大学学报(医学版), 2011, 40(2):225-228.

(收稿日期:2020-05-02 修回日期:2020-11-17)