

· 临床研究 ·

S-100 蛋白和神经元特异性烯醇化酶对昏迷脑损伤住院死亡的预测价值

漆 敏¹,程春瑞^{2△}

(重庆市第四人民医院:1.核医学科;2.内三科 400014)

摘要:目的 探索 S-100 蛋白和神经元特异性烯醇化酶(NSE)对脑损伤昏迷患者住院死亡的预测价值。方法 采用化学发光夹心免疫检测 41 例不同原因昏迷脑损伤患者外周血 S-100 蛋白和 NSE,比较死亡与存活组间差异,描绘受试者工作特征曲线(ROC),比较其曲线下面积(AUC),并分析其敏感度和特异度。结果 死亡组血清 S-100 蛋白和 NSE 分别为 1.67 $\mu\text{g/L}$ 和 40.92 $\mu\text{g/L}$,存活组分别为 0.46 $\mu\text{g/L}$ 和 20.12 $\mu\text{g/L}$,死亡组显著高于存活组(S-100 蛋白: $P=0.002$,NSE: $P=0.014$);死亡率随 S-100 蛋白和 NSE 血清水平不同四分位组由低到高而上升,且各组间比较差异有统计学意义($P=0.031$, $P=0.013$);S-100 蛋白和 NSE 两项标志物的 AUC 分别为 0.779 和 0.696,切点分别为 0.85 $\mu\text{g/L}$ 和 16.77 $\mu\text{g/L}$,其敏感度、特异度、阳性预测值、阴性预测值分别为 0.875、0.737、0.737、0.867 和 0.938、0.450、0.542、0.833;S-100 蛋白和 NSE 存在正相关(Spearman 相关系数为 0.791, $P<0.01$)。结论 S-100 蛋白和 NSE 对昏迷脑损伤住院患者的死亡具有较好的预测价值。

关键词:S100 蛋白质类;脑损伤;预后;评价研究;神经元特异性烯醇化酶

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2012.25.012

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2012)25-2600-03

Predictive value of serum S-100 protein and neuron specific enolase in hospital death of brain injured coma

Qi Min¹,Cheng Chunrui^{2△}

(1. Department of Nuclear Medicine; 2. Third Department of Internal Medicine, Chongqing No. 4 People's Hospital, Chongqing 400014, China)

Abstract: Objective To investigate the prognostic value of S-100 protein and neuron specific enolase(NSE) on hospital death in the coma patients with brain injury. **Methods** serum S-100 protein and NSE in 41 coma patients with brain injury were detected with chemiluminescent immunoassay(CLIA). The difference between the death and survival groups was compared. The receiver operation characteristic(ROC) curve of S-100 protein and NSE were depicted. The ROC's areas under curve(AUC) were compared. Their sensitivity and specificity were analyzed. **Results** The levels of serum S-100 protein and NSE in the death group were significantly higher than those in the survival group(S-100 protein 1.67 $\mu\text{g/L}$ vs. 0.46 $\mu\text{g/L}$, $P=0.002$;NSE 40.92 $\mu\text{g/L}$ vs. 20.12 $\mu\text{g/L}$, $P=0.014$). The death rates in different quartile groups of serum S-100 protein and NSE were ascended from low to high, showing statistical difference among various groups($P=0.031$ and $P=0.013$). In the two different diagnostic methods of S-100 protein and NSE, AUCS100 was 0.779($P=0.002$), AUCNSE was 0.696($P=0.042$). The S-100 protein's cut-point was 0.85 $\mu\text{g/L}$, with a sensitivity of 0.875, a specificity of 0.737, a positive predictive value of 0.737 and negative predictive value of 0.867. The NSE's cut-point was 16.77 $\mu\text{g/L}$, with a sensitivity of 0.938, a specificity of 0.450, a positive predictive value of 0.542 and negative predictive value of 0.833. The positive correlation existed between the levels of serum S-100 protein and NSE(Spearman coefficient = 0.791, $P<0.01$). **Conclusion** Serum S-100 protein and NSE have high predictive value to hospital death in the coma patients with severe brain damage.

Key words:S100 proteins; brain injuries; prognosis; evaluation studies; neuron specific enolase

严重的中枢神经系统损伤可能会导致终身残障甚至死亡,常见的损伤原因包括:颅脑外伤、脑卒中、心脏手术以及心搏骤停等。通过神经系统症状、体征能对脑损伤情况作出大致的评估,但对部分病因及损伤范围有时难以作出准确诊断和判断,这些判断有时还取决于医师的经验^[1],此外某些药物会导致神经系统症状、体征的改变,使医生的判断变得更加困难。头颅 CT 检测对出血性卒中的早期诊断有意义,但对早期的梗死敏感度较差^[2];而 MRI 检查对脑卒中的诊断有意义^[3],但不少医院因缺乏相应的设备和技术而难以进行这类检查,且检查过程中患者可能存在病情危重导致窒息、呼吸停止及心搏骤停等风险,生命征不稳定和正在使用呼吸机的患者也不宜行检查,且多次行 CT 和 MRI 检查具有高的医疗费用。此外,不同医师间对影像学的解释可能存在差异^[4],这种差异可能致使医师难以作出临床决策。

神经系统损伤的生物标志物受到关注,其中胶质细胞标志

物——S-100 蛋白家族和神经元损伤的标志物——神经特异性烯醇化酶(NSE)研究较多。这些标记物对神经系统损伤及预后有良好的预测作用,但是对预测住院死亡的切点相对较少。本文通过建立死亡与 S-100 和 NSE 值之间的关系对该切点进行探索。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2009 年 6 月至 2011 年 1 月本院收治的 41 例昏迷患者,行 S-100 检查的 34 例(男 18 例,女 16 例;平均年龄 50.8 岁)。行 NSE 检查的 36 例(男 21 例,女 15 例;平均年龄 52.3 岁)。同时行 S-100 和 NSE 检查的 30 例,(男 17 例,女 13 例;平均年龄 50.3 岁)。分别入住 ICU、神经外科。按疾病分类:脑梗死 13 例,心搏骤停 11 例,神经系统外伤 5 例,感染性休克 4 例,脑炎或脑膜炎、中毒、癫痫各 2 例,溺水和转移性脑肿瘤各 1 例。

1.2 方法

1.2.1 标本采集 所有昏迷患者于入院后 24、48、72 h 至少

采集外周静脉血 3 mL(干燥试管)1 次,标本经 2 000 r/min 离心 10 min 后分离血清,取血清于 6 h 内检测。

1.2.2 测试仪器 采用化学免疫发光测定(CLIA)技术两位点免疫发光法(夹心法)测定血清中 S-100 蛋白和 NSE 含量,试剂由 LIAISON 公司生产。操作步骤按说明书执行,本法检测最小浓度为 0.02 $\mu\text{g/L}$ 。当 S-100 蛋白测定值大于或等于 30 $\mu\text{g/L}$ 时记为 30 $\mu\text{g/L}$;NSE 测定值大于或等于 200 $\mu\text{g/L}$ 时记为 200 $\mu\text{g/L}$ 。

1.3 统计学处理 采用 PASW Statistics 18 或 Stata11 软件包进行统计分析。非正态分布的数值变量用中位数表示;非正态分布的数值变量组间比较用 Wilcoxon 秩和检验,并以四分位描述,各四分位组构成比采用 R×W 表 χ^2 分析,计数资料用比率描述,采用 χ^2 检验;采用 Spearman 相关系数描述两数值变量的相关性。利用接受者工作特征曲线(ROC)分析计算是否死亡的临界点,并计算该点的敏感度和特异度,ROC 的曲线下面积(AUC)比较两生物标记物间的检验差异。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

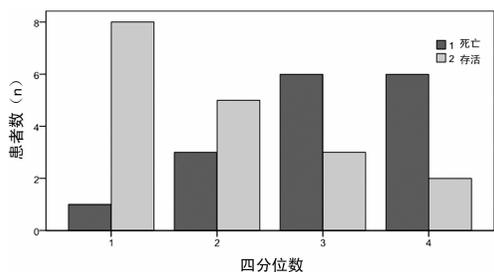
2 结 果

2.1 结局 住院期间死亡记为死亡,存活包括出院、自动出院或转院时存活的患者。在 41 例患者中,16 例死亡,25 例存活,死亡率 39.02%(16/41)。存活组的 S-100 蛋白和 NSE 值中位数显著低于死亡组,且两组的 S-100 蛋白和 NSE 不服从正态分布,两组之 S-100 蛋白和 NSE 差异采用 Wilcoxon 秩和检验,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

表 1 两组患者 S-100 蛋白和 NSE 比较($\mu\text{g/L}$)

组别	S-100	NSE
存活组	0.46	20.12
死亡组	1.67	40.92
P	0.002	0.014

2.2 S-100 蛋白和 NSE 四分位组的生存与死亡患者数 S-100 蛋白各四分位组分别为:0.13~0.38,0.39~0.89,0.93~3.46,4.29~30.00 $\mu\text{g/L}$,其对应的由低至高四分位组死亡率分别为 11.11%(1/9)、37.50%(3/8)、55.56%(5/9)、75.00%(6/8)($\chi^2=8.857, P=0.031$),见图 1。NSE 四分位组分别为:7.93~14.77,16.74~25.49,25.68~51.30,53.73~200.00 $\mu\text{g/L}$,其对应的死亡率分别为 0(0/9)、55.56%(5/9)、40.00%(4/10)、75.00%(6/8)($\chi^2=10.811, P=0.013$),见图 2。随着 NSE 和 S-100 蛋白水平升高,死亡率也随之升高。

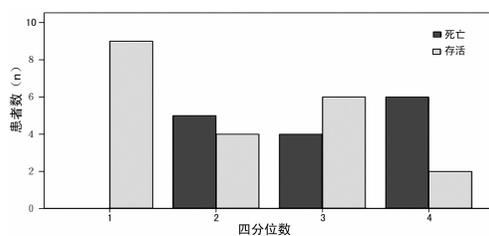


1:0.13~0.38 $\mu\text{g/L}$;2:0.39~0.89 $\mu\text{g/L}$;3:0.93~3.46 $\mu\text{g/L}$;4:4.29~30.00 $\mu\text{g/L}$ 。

图 1 S-100 蛋白四分位组生存与死亡患者数

2.3 S-100 蛋白与 NSE 对住院死亡的预测意义 S-100 蛋白与 NSE 的 ROC AUC 分别为 0.779($P=0.002$)和 0.696($P=0.042$),见图 3。其 95%CI 分别为 0.665~0.960 和 0.529~

0.871。S-100 蛋白和 NSE 的 Youden 指数的切点分别为 0.85 $\mu\text{g/L}$ 和 16.77 $\mu\text{g/L}$ 。S-100 蛋白和 NSE 的灵敏度、特异度、阳性预测值、阴性预测值分别为 0.875、0.737、0.737、0.867 和 0.938、0.450、0.542、0.833。



1:7.93~14.77 $\mu\text{g/L}$;2:16.74~25.49 $\mu\text{g/L}$;3:25.68~51.30 $\mu\text{g/L}$;4:53.73~200.00 $\mu\text{g/L}$ 。

图 2 NSE 四分位组生存与死亡患者数

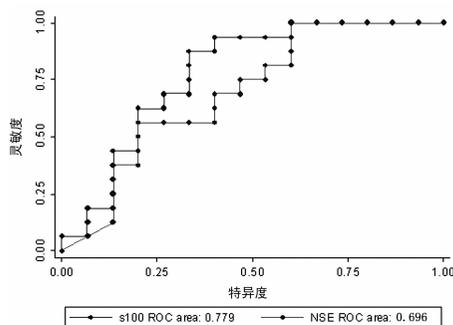


图 3 S-100 蛋白和 NSE 的 ROC 曲线 AUC

2.4 S-100 蛋白与 NSE 相关性 S-100 蛋白与 NSE 存在正相关(Spearman 相关系数为 0.791, $P<0.01$)。

3 讨 论

本研究显示,昏迷的脑损伤患者死亡率与 S-100 蛋白和 NSE 水平有关,即死亡率随着这两项生物标记物的水平增高而上升;S-100 蛋白对死亡的预测效能可能高于 NSE;此两项生物标记物对死亡有较好的预测效果。S-100 蛋白主要存在于星型胶质细胞,健康人血液浓度很低,但各种原因导致脑损伤时,S-100 蛋白会溢出细胞膜,并通过损伤的血脑屏障进入血液^[5]。NSE 主要存在于神经元和神经内分泌细胞的细胞质中,当神经元变性、坏死时,NSE 释放入脑脊液和外周血液。临床上多种原因可以导致脑损伤。脑梗死、心肺复苏后的脑血流障碍,持续性或较长时间的血供障碍导致脑胶质细胞和神经元细胞受损,且伴有血脑屏障功能异常;创伤性脑损伤开始因为脑细胞的机械性损伤而出现 S-100 升高,24 h 后因继发性缺血而致第 2 个 S-100 蛋白的高峰^[6]。上述原因导致的脑损伤致使血中 S-100 蛋白、NSE 等水平升高,升高的水平与预后密切相关。

3.1 S-100 蛋白水平与昏迷脑损伤患者不良预后存在关联 S-100 蛋白由低到高的不同四分位,其住院死亡率也逐渐升高,且各组间差异有统计学意义($P<0.05$);死亡组与存活组间 S-100 蛋白水平比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。这与多数研究结论相似。在缺血性卒中患者,高 S-100 蛋白水平预示更大的梗死区域,具有更高的死亡率^[7]。颅脑创伤患者也存在 S-100 蛋白水平越高,脑功能越差,死亡率越高的类似发现^[8-9]。Grubb 等^[10]的研究表明死亡组与存活组间 S-100 蛋白水平差异显著。由此可见,与存活组比较,不同原因脑损伤致死亡的患者 S-100 蛋白血中水平明显增高。

3.2 NSE 与昏迷脑损伤患者的不良预后存在关联 本分析

显示 NSE 和 S-100 蛋白间存在较高的相关性, Spearman 相关系数达 0.791 ($P < 0.01$), 提示脑损伤导致两项标记物升高可能具有相似的机制, 且可能具有同样的临床意义。可见血清 NSE 由低到高的不同四分位组, 各组住院死亡率也逐渐升高, 且组间比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。这与其他研究结论类似^[10]。提示死亡组与存活组具有明显不同的 NSE 水平, 水平愈高不良临床结局的可能性愈大。

3.3 两项生物标志物对死亡预测的敏感度和特异度 绘制 ROC 曲线, S-100 蛋白和 NSE 的临界值分别为 0.85 $\mu\text{g/L}$ 和 16.77 $\mu\text{g/L}$ 。本研究显示 S-100 蛋白临界值要高于部分研究, 而 NSE 低于这些研究^[10-11]。这可能与采血的时间、标本保存的时间和检测方法不同, 以及测定的方法不同有关。吕婉娴等^[9]的研究表明, 起病后, 不同时间采血所获得的检测值会有所不同。而 Bottiger 等^[11]的标本保存方法与本研究不同。S-100 蛋白的 ROC AUC 略高于 NES, 提示 S-100 蛋白的预测效果可能更好, 但二者 95%CI 部分重合, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。S-100 蛋白的 ROC AUC 略高于 NES 与部分研究不同^[10], 其原因可能是本组患者采血多在 24 h 内。而 Grubb 等^[10]以 24~48 h 采血的测定值所作 ROC AUC, 显示 24 h 内的 S-100 蛋白和 NSE 水平与 24~48 h 有所不同, 这些因素可能是导致 ROC AUC 差异的原因, 但他们的研究未对该面积作直接比较, 缺乏两面积统计的可信区间, 因此尚难确定其真实差异。一些研究认为, 24 h 内测定 S-100 蛋白对神经系统不良结局的预测作用好于 NSE^[12-13]。

两项生物标志物的检测对昏迷脑损伤患者死亡的敏感度较高, 而特异度略低, NSE 的敏感度略高于 S-100 蛋白, 而特异度低于后者。两项检查具有不同的作用, 高敏感度意味着临床医生较不易漏掉高危患者, 高特异度有利于判断预后。但本研究的敏感度与特异度与部分研究部分不同^[10-14], 这些研究或 S-100 蛋白的敏感度低于 NSE, 或特异度前者高于后者。这可能与前述因采血时间不同而导致的 ROC AUC 差异有关, 这种差异导致 Youden 指数具有不同的切点。但本研究与其他研究间的数值的绝对差异不很明显。

S-100 的阳性预测值优于 NSE, 而阴性预测值二者相差不明显。总体上阳性预测值要低于阴性预测值, 这与 Vos 等^[14]研究类似, 但该研究死亡的预测切点值比本研究高, 阳性预测值比本研究低, 而阴性预测值略高, 可能与实验方法存在差异有关。本研究认为 S-100 蛋白对昏迷脑损伤患者的住院死亡阳性预测略好于 NSE, 而阴性时 S-100 蛋白和 NSE 的预测效果相当, 可有相对高把握度排除死亡。

由于本研究纳入的患者数量较少, 可能因机遇产生误差; 且纳入不同疾病种类的昏迷脑损伤患者, 因入住不同临床单位, 各单位关注的重点不同而采用了不同的危险度分层方法或评分, 故难以确定不同分层方法与 S-100 蛋白和 NSE 的关系, 未对患者进行危险度分层, 可能产生一定程度的混杂。但本研究采用的方法也会简化临床医生的工作。

综上所述, S-100 蛋白和 NSE 在预测昏迷脑损伤患者的住院死亡中有较高的价值。二者血清水平愈高死亡率也愈高, 相应的对死亡的切点值有利于临床医生对不良预后做出合理的判断。

参考文献:

[1] Hand PJ, Kwan J, Lindley RI, et al. Distinguishing between stroke and mimic at the bedside: the brain attack study[J]. *Stroke*, 2006, 37(2): 769-775.

- [2] Elting JW, de Jager AE, Teelken AW, et al. Comparison of serum S-100 protein levels following stroke and traumatic brain injury[J]. *J Neurol Sci*, 2000, 181(12): 104-110.
- [3] Fiebach JB, Schellinger PD, Jansen O, et al. CT and diffusion-weighted MR imaging in randomized order; diffusion-weighted imaging results in higher accuracy and lower interrater variability in the diagnosis of hyperacute ischemic stroke[J]. *Stroke*, 2002, 33(9): 2206-2210.
- [4] Grotta JC, Chiu D, Lu M, et al. Agreement and variability in the interpretation of early CT changes in stroke patients qualifying for intravenous rtPA therapy[J]. *Stroke*, 1999, 30(8): 1528-1533.
- [5] Blyth B, Farhavar A, Gee C, et al. Validation of serum markers for blood-brain barrier disruption in traumatic brain injury[J]. *J Neurotrauma*, 2009, 26(9): 1497-1507.
- [6] Hardemark HG, Ericsson N, Kotwica E, et al. S-100 protein and neuron specific enolase in CSF after experimental traumatic or focal ischemic brain damage[J]. *J Neurosurg*, 1989, 71(11): 727-731.
- [7] Foerch C, Otto B, Singer OC, et al. Serum S100B predicts a malignant course of infarction in patients with acute middle cerebral artery occlusion[J]. *Stroke*, 2004, 35(9): 2160-2164.
- [8] Pelinka LE, Kroepfl A, Leixnering M, et al. GFAP versus S100B in serum after traumatic brain injury: relationship to brain damage and outcome[J]. *J Neurotrauma*, 2004, 21(11): 1553-1561.
- [9] 吕婉娴, 钟冕, 黄洁明, 等. 血清 S-100 蛋白在急性颅脑损伤患者中的检测及其临床意义[J]. *医学检验与临床*, 2010, 21(1): 31-35.
- [10] Grubb NR, Simpson C, Sherwood RA, et al. Prediction of cognitive dysfunction after resuscitation from out-of-hospital cardiac arrest using serum neuron-specific enolase and protein S-100[J]. *Heart*, 2007, 93(10): 1268-1273.
- [11] Bottiger BW, Mobes S, Glatzer R, et al. Astroglial protein S-100 is an early and sensitive marker of hypoxic brain damage and outcome after cardiac arrest in humans[J]. *Circulation*, 2001, 103(22): 2694-2698.
- [12] Shinozaki K, Oda S, Sadahiro T, et al. S-100B and neuron-specific enolase as predictors of neurological outcome in patients after cardiac arrest and return of spontaneous circulation; a systematic review[J]. *Crit Care*, 2009, 13(4): R121
- [13] Mörtberg E, Zetterberg H, Nordmark J, et al. S-100B is superior to NSE, BDNF and GFAP in predicting outcome of resuscitation from cardiac arrest with hypothermia treatment[J]. *Resuscitation*, 2011, 82(1): 26-31.
- [14] Vos PE, Lamers KJ, Hendriks JC, et al. Glial and neuronal proteins in serum predict outcome after severe traumatic brain injury[J]. *Neurology*, 2004, 62(9): 1303-1310.