

## 论著·临床研究

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2021.05.009

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20201126.2009.058.html\(2020-11-27\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20201126.2009.058.html(2020-11-27))S-100 $\beta$  蛋白和 NES 对急诊脑出血患者预后的预测价值\*车 鹏,黄 可<sup>△</sup>,胡 俊,黎林果,汤道雄

(四川省绵阳市第三人民医院/四川省精神卫生中心急诊科 621000)

**[摘要]** **目的** 探讨血清 S-100 钙结合蛋白  $\beta$ (S-100 $\beta$ )和神经元特异性烯醇化酶(NSE)对急诊脑出血患者预后的预测价值。**方法** 选择 2016 年 10 月至 2019 年 10 月该院急诊收治的 128 例脑出血患者的资料进行回顾性分析。根据出院时患者的改良 Rankin 评分(MRS)将患者分为预后良好组(0~3 分),预后不良组(4~6 分)。比较两组的一般临床资料。对比两组的病理资料,进行脑出血患者预后的单因素分析及多因素分析,探讨急诊脑出血患者预后的影响因素。计算血清 S-100 $\beta$  和 NES 水平对于急诊脑出血患者预后的预测价值。分析血清 S-100 $\beta$  和 NES 的相关性。**结果** 本研究中预后良好组共 96 例,预后不良组共 32 例。年龄、BMI、血清 S-100 $\beta$ 、血清 NES、出血进入脑室、出血量、脑疝、糖尿病均是急诊脑出血患者预后的影响因素( $OR = 1.031, 1.059, 1.074, 1.070, 26.258, 1.068, 10.880, 3.553, P < 0.05$ )。血清 S-100 $\beta$  和 NES 水平判断急诊脑出血患者预后的最佳截断值分别为 209.93 ng/mL 和 15.46 pg/mL,约登指数分别为 50.00% 和 38.54%。血清 S-100 $\beta$  和 NES 之间呈正相关( $r = 0.256, P < 0.05$ )。**结论** 血清 S-100 $\beta$  和 NES 水平能够对急诊脑出血患者的预后进行良好的预测,两种指标对于脑出血患者的病情变化具有良好的指示作用。

**[关键词]** S100 钙结合蛋白  $\beta$  亚基;磷酸丙酮酸水合酶;脑出血;血肿;血清标志物**[中图分类号]** R743.34**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2021)05-0757-05The predictive value of S-100 $\beta$  protein and NES in the prognosis of patients with acute cerebral hemorrhage\*CHE Peng, HUANG Ke<sup>△</sup>, HU Jun, LI Linguo, TANG Daoxiong

(Department of Emergency, the Third Hospital of Mianyang/Sichuan

Mental Health Center, Mianyang, Sichuan 621000, China)

**[Abstract]** **Objective** To investigate the predictive value of serum S-100 calcium binding protein  $\beta$  (S-100 $\beta$ ) and neuron-specific enolase (NSE) on the prognosis of patients with acute cerebral hemorrhage. **Methods** The data of 128 patients with cerebral hemorrhage admitted to the Department of Emergency of the hospital from October 2016 to October 2019 were selected for retrospective analysis. According to the modified Rankin score (MRS) of the patients at the time of discharge, the patients were divided into the good prognosis group (0-3 points) and the poor prognosis group (4-6 points). The general clinical data and the pathological data of the two groups were compared. Univariate analysis and multivariate analysis of the prognosis of patients with acute cerebral hemorrhage were carried out to explore the factors affecting the prognosis of patients. The predictive values of serum S-100 $\beta$  and NES level for the prognosis of patients with acute cerebral hemorrhage were calculate. The correlation between serum S-100 $\beta$  and NES were analyzed. **Results** In this study, 96 cases were divided into the good prognosis group and 32 cases were the poor prognosis group. Age, BMI, serum S-100 $\beta$ , serum NES, amount of bleeding into the ventricle, amount of bleeding, brain herniation, and diabetes were all influencing factors for the prognosis of patients with acute cerebral hemorrhage ( $OR = 1.031, 1.059, 1.074, 1.070, 26.258, 1.068, 10.880, 3.553, P < 0.05$ ). The best cut-off values of serum S-100 $\beta$  and NES levels to judge the prognosis of patients with emergency cerebral hemorrhage were 209.93 ng/mL and 15.46 pg/mL, and the Youden index were 50.00% and 38.54%, respectively. There was a positive correlation between serum S-100 $\beta$  and NES ( $r = 0.256, P < 0.05$ ). **Conclusion** Serum S-100 $\beta$  and NES levels can make

\* 基金项目:2018 年四川省卫生和计划生育委员会科研课题(18PJ321)。 作者简介:车鹏(1987-),主治医师,本科,主要从事急诊医学研究。 <sup>△</sup> 通信作者, E-mail, 329584130@qq.com。

a good prediction of the prognosis of patients with acute cerebral hemorrhage, and the two indicators have a good indication of changes in the condition of patients with cerebral hemorrhage.

**[Key words]** S100 calcium binding protein beta subunit; phosphopyruvate hydratase; cerebral hemorrhage; hematoma; serum markers

脑出血是医院急诊接诊患者中十分危重的类型之一。依据医学定义,脑出血是在长期的动脉粥样硬化、高血压或者脑血管变性的病理基础上,由于患者的活动或情绪变化而诱发的脑组织内血管破裂导致的出血<sup>[1-2]</sup>。发生脑出血后,血液会停留在脑组织内发生水肿,并进一步诱发患者出现头痛,喷射性呕吐,语言障碍,肢体瘫痪,意识丧失等表现,病情严重的患者可直接致死<sup>[3-4]</sup>。脑出血属于十分典型的临床危重症。人体脑组织多个部位均可以发生出血,临床数据统计显示,以幕上占比较高,也有部分患者出现在幕下<sup>[5]</sup>。脑部发生损伤后,脑细胞膜被破坏,血脑屏障完整性也出现损伤,血清 S-100 钙结合蛋白  $\beta$  (S-100 calcium binding protein  $\beta$ , S-100 $\beta$ ) 及神经元特异性烯醇化酶 (neuron-specific enolase, NSE) 被大量释放出来<sup>[6]</sup>。目前的研究结果认为 S-100 $\beta$  可以作为脑部星形胶质细胞出现损伤及死亡的血清标志物,对于判定脑部损伤的严重程度及患者的预后具有一定的辅助效果<sup>[7-8]</sup>。NSE 也具有一定的脑部神经元损伤严重程度判定功效,特别对于中枢神经系统损伤程度的判断具有重要的意义<sup>[9]</sup>。目前 S-100 $\beta$  及 NSE 在脑部缺血性损伤及脑外伤患者中的研究数量较多,但在脑出血领域的报道十分有限。本研究对 2016 年 10 月至 2019 年 10 月本院急诊收治的脑出血患者的资料进行回顾性分析,探讨 S-100 $\beta$  和 NES 对急诊脑出血患者预后的预测价值。现报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选择 2016 年 10 月至 2019 年 10 月本院急诊收治的 128 例脑出血患者的临床资料进行回顾性分析,本研究已经过医院医学伦理委员会批准。纳入标准:(1)经过临床诊断及影像学诊断,以脑出血收入急诊治疗;(2)发生脑出血后 6 h 内入院治疗;(3)患者相关资料数据完整。排除标准:(1)既往具有中枢神经系统疾病,如脑部肿瘤、颅内感染等;(2)合并具有免疫缺陷或重要脏器功能不全;(3)长期使用免疫抑制剂或激素。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 分组

依据参考文献<sup>[10]</sup>,以出院时患者的改良 Rankin 评分(modified rankin scale, MRS)分组<sup>[11]</sup>,将全部脑出血患者分为预后良好组(0~3 分)和预后不良组(4~6 分)。

#### 1.2.2 实验室检测

脑出血患者在入急诊科时抽取静脉血 5 mL,在常温下静置 20 min 后,离心(4 000 r/min,半径 10 cm,15 min),取上层血清,放入-70 °C 低温冰箱内待测。以美国 BD 公司的 7940 全自动生化分析仪及配套试剂盒对血清 S-100 $\beta$ (武汉明德)和 NES(罗氏 Go-bas<sup>®</sup> E411)水平进行测定。全部操作严格按照仪器和试剂盒的说明书进行。

#### 1.2.3 数据获取与分析

依据本研究的纳入与排除标准,进入医院的电子病历管理系统,获取符合要求的患者信息。记录患者的如下信息:性别、年龄、身高、体重、吸烟情况、饮酒情况、出血部位、出血量、出血是否进入脑室、脑疝情况、合并症、出院时的 MRS 评分、血清 S-100 $\beta$  水平和血清 NES 水平。对比两组患者的一般临床资料。收集两组的病理资料,进行脑出血患者预后的单因素分析及多因素分析,探讨急诊脑出血患者预后的影响因素。计算血清 S-100 $\beta$  和 NES 水平对于急诊脑出血患者预后的预测价值。分析血清 S-100 $\beta$  和 NES 的相关性。

#### 1.3 统计学处理

采用 SPSS24.0 软件进行统计学处理,呈正态分布的计量资料用  $\bar{x} \pm s$  表示,计数资料用例数( $n$ )及百分率(%)表示,两组正态分布计量数据比较采用独立样本  $t$  检验,计数数据比较采用  $\chi^2$  检验,利用 logistic 多因素回归分析筛选独立的影响因素,变量间相关分析采用 Pearson 相关分析法,利用 ROC 曲线下面积(AUC)对诊断价值进行计算,以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 一般临床资料比较

本研究中预后良好组共 96 例,预后不良组共 32 例。预后不良组的年龄和 BMI 高于预后良好组( $P < 0.05$ ),两组在性别、吸烟、饮酒方面差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表 1。

### 2.2 急诊脑出血患者预后的单因素分析

预后不良组的血清 S-100 $\beta$ 、血清 NES、出血进入脑室的发生率、出血量、脑疝的发生率、糖尿病的发生率高于预后良好组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表 2。

### 2.3 急诊脑出血患者预后的多因素分析

将急诊脑出血患者的预后情况作为因变量,对以上单因素分析中差异有统计学意义的项目进行多因素分析,结果显示,年龄、BMI、血清 S-100 $\beta$ 、血清

NES、出血进入脑室、出血量、脑疝、糖尿病均是急诊脑出血患者预后的影响因素 ( $OR = 1.031, 1.059, 1.074, 1.070, 26.258, 1.068, 10.880, 3.553, P < 0.05$ )。见表 3。

**2.4 血清 S-100 $\beta$  和 NES 水平对于急诊脑出血患者**

预后的预测价值

利用血清 S-100 $\beta$  和 NES 水平对于急诊脑出血患者预后进行诊断,最佳截断值分别为 209.93 ng/mL 和 15.46 pg/mL,约登指数分别为 50.00% 和 38.54%。见表 4、图 1。

**表 1 两组的一般临床资料比较结果**

分组	n	性别[n(%)]		年龄( $\bar{x} \pm s$ , 岁)	BMI( $\bar{x} \pm s$ , kg/m <sup>2</sup> )	生活习惯[n(%)]	
		男	女			吸烟	饮酒
预后良好组	96	61(63.54)	35(36.46)	62.81 $\pm$ 4.92	22.62 $\pm$ 2.11	31(32.29)	48(50.00)
预后不良组	32	22(68.75)	10(31.25)	65.13 $\pm$ 5.98	23.87 $\pm$ 2.47	8(25.00)	11(34.38)
$\chi^2/t$		0.286		-2.221	-2.778	0.602	2.358
P		0.593		0.028	0.006	0.438	0.125

**表 2 急诊脑出血患者预后的单因素分析**

组别	n	出血部位[n(%)]				血清 S-100 $\beta$ ( $\bar{x} \pm s$ , ng/mL)	血清 NES ( $\bar{x} \pm s$ , pg/mL)	出血进入脑室 [n(%)]
		皮质	内囊基底节	丘脑	小脑			
预后良好组	96	19(19.79)	46(47.92)	21(21.88)	10(10.42)	180.81 $\pm$ 47.92	12.62 $\pm$ 3.11	12(12.50)
预后不良组	32	8(25.00)	13(40.63)	8(25.00)	3(9.38)	228.13 $\pm$ 55.98	15.87 $\pm$ 3.47	11(34.38)
$\chi^2/t$		0.715				-4.634	-4.972	7.791
P		0.870				<0.001	<0.001	0.005

组别	n	出血量( $\bar{x} \pm s$ , mL)	脑疝 [n(%)]	肺部感染 [n(%)]	消化道出血 [n(%)]	糖尿病 [n(%)]
预后良好组	96	43.22 $\pm$ 6.51	8(8.33)	13(13.54)	11(11.46)	23(23.96)
预后不良组	32	64.18 $\pm$ 7.02	8(25.00)	4(12.50)	7(21.88)	14(43.75)
$\chi^2/t$		-15.466	4.667 <sup>a</sup>	0.023 <sup>a</sup>	1.379 <sup>a</sup>	4.575
P		<0.001	0.031	0.880	0.240	0.032

<sup>a</sup>:连续校正  $\chi^2$  检验。

**表 3 急诊脑出血患者预后的 logistic 多因素回归分析结果**

项目	$\beta$	SD	Wald $\chi^2$	P	OR(95%CI)
年龄	0.031	0.011	7.787	0.005	1.031(1.009~1.054)
BMI	0.058	0.004	187.228	<0.001	1.059(1.050~1.068)
血清 S-100 $\beta$	0.072	0.005	177.119	<0.001	1.074(1.063~1.086)
血清 NES	0.068	0.010	45.310	<0.001	1.070(1.049~1.091)
出血进入脑室	3.268	0.046	4 988.534	<0.001	26.258(23.982~28.751)
出血量	0.066	0.007	97.124	<0.001	1.068(1.054~1.082)
脑疝	2.387	0.126	358.775	<0.001	10.880(8.499~13.929)
糖尿病	1.268	0.397	10.216	0.001	3.553(1.633~7.733)

**表 4 血清 S-100 $\beta$  和 NES 水平对于急诊脑出血患者预后的预测价值**

项目	最佳截断值	AUC	诊断灵敏度(%)	诊断特异度(%)	约登指数(%)
血清 S-100 $\beta$	209.93 ng/mL	0.765	68.75	81.25	50.00
血清 NSE	15.46 pg/mL	0.724	59.38	79.17	38.54

**2.5 血清 S-100 $\beta$  和 NES 的相关性**

血清 S-100 $\beta$  和 NES 之间呈正相关( $r = 0.256$ ,

$P < 0.05$ ), 见图 2。

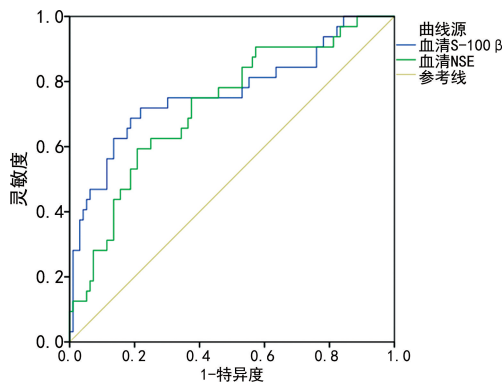


图1 血清 S-100 $\beta$  和 NES 水平对于急诊脑出血患者预后预测的 ROC 曲线

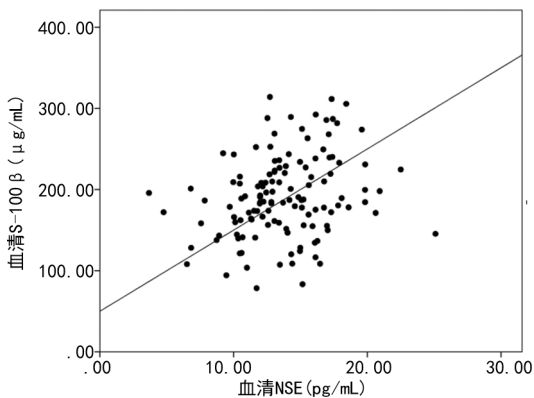


图2 血清 S-100 $\beta$  和 NES 的散点图

### 3 讨论

脑出血目前已经成为临床工作中较为常见的中枢神经系统疾病,相关统计数据显示,我国罹患卒中的人群中,约 30% 为脑出血<sup>[12]</sup>。脑出血疾病的发病速度快,病情危急,不仅致死率及致残率高,且复发率也很高。全球范围内均已经将脑出血定义为一种严重威胁人类健康的脑血管疾病<sup>[13-14]</sup>。部分研究结果显示,脑出血已经成为近些年我国老年人群死亡的主要原因之一,且该疾病的发病年龄具有年轻化的趋势<sup>[15]</sup>。脑出血的病理生理机制一直都是医学界所关注的焦点,但目前尚无一个普遍认可的观点,依据目前的研究结果只能认为多种因素均与脑出血的发病有关。脑出血发病之后凝血抗凝纤溶系统功能异常,脑部血肿生成而出现的占位性病变,血清炎症因子增多导致的脑组织细胞损伤等,均是构成病理损伤的主要原因。

罹患脑出血的患者其预后的推断同样受到多种因素的影响,传统对于患者脑出血的诊断及病情的评估主要是依赖于临床的各类神经系统功能检查及 CT 或核磁共振等医学影像学检查。该种策略具有一定的缺陷,影像学检查的步骤及操作相对麻烦,脑出血患者大多又处于意识模糊、昏迷的状态,也有相当比例的患者使用镇静剂或者气管插管也无法配合实现检查。面对该种情况采用其他更为简单的方法对患者的病情及预后进行评估显得尤为重要。近些年随

着医学科技的进步,人体血清生化标志物的实际应用能力明显提升,基于若干研究及实验的结果认为,多种血清学指标对于脑出血的病变程度,涉及范围及预后推断具有一定的指导意义<sup>[16]</sup>。而本研究中所分析的血清 S-100 $\beta$  和 NES 就是已经得到较大范围认可的血清学指标。

NSE 分布在脑部神经元及神经内分泌细胞中,是参与糖酵解过程的一种特异性酶。在正常生理情况下,NSE 的血清水平极低,利用现有医学方法几乎很难检测出来。但是在脑部血管破裂的情况下,细胞发生损失,细胞内容物溢出,特别是 NSE 从细胞内溢出后大多保持游离状态,在没有同细胞内蛋白结合的情况下,更容易通过脑脊液及血脑屏障后进入人体的外周循环中。人体在中枢神经系统出现损伤的情况下,血清 NSE 水平会明显增高,因此可以通过 NSE 对神经元的损伤程度进行数据化的测定<sup>[17-18]</sup>。

S-100 $\beta$  是脑部提取物质中的一类可溶性蛋白,在人体的非神经组织中几乎无法测到,所以该物质在最初被认为是神经组织中所特有的蛋白质。S-100 $\beta$  属于 EF-手型钙离子结合蛋白家族的成员,该家族的成员均同钙离子通道的激活具有密切的关系,通过靶点的调控起到重要作用。在脑部出现损伤时 S-100 $\beta$  由受损的细胞中被释放出来,聚集在细胞外的间隙或者直接进入血液循环中。S-100 $\beta$  的生物功效对于其本身的水平具有很强的依赖性,在较低水平,S-100 $\beta$  对于人体还具有一定的益处,在高水平情况下,则会产生十分明显的损伤效应<sup>[19-20]</sup>。目前 S-100 $\beta$  也属于研究较多的脑部损伤生物学标志物,因此也被选择作为本研究脑出血患者预后的预测指标。

本研究两组多项脑出血相关病理指标比较发现,多种指标均显示出十分明显的差异,且在脑出血患者的预后影响因素分析中,包括血清 S-100 $\beta$  和 NES 水平在内的多种指标均被纳入。脑出血的病变过程十分复杂,涉及多个环节及因素,因此在患者最终转归以预后的推断方面,也需要多种因子进行综合考量。在研究中所罗列的指标之中,血清 S-100 $\beta$  和 NES 具有一定的优势,首先作为血清学指标,其获取程度较为容易,且目前针对该种指标的医学检验技术已经比较成熟,可以进行大规模的普及使用。另外费用也比较低廉,这使得患者在治疗过程中可实现连续监测,使对病情变化进行实时监控成为了可能。血清 S-100 $\beta$  和 NES 水平在对急诊脑出血患者的预后推断 AUC 计算结果中,显示了较为良好的准确性。另外本研究中所采用的仅为患者入急诊室时的血清学检查结果进行计算,尚可以得到较为良好的预测结果,如果可以将患者的监测结果形成连续多日的变化监测,也许会进一步提升这种预后推断的准确性,当然这还需要设计更为严密的试验方案。同时,试验方案在使用单一指标进行患者预后推断时,均无法避免出现误差,即误诊或者漏诊的可能,因此,在实际工作中

还需医生依据患者的实际临床情况,对多种指标进行综合分析调整治疗方案,改善患者的预后。本研究还对血清 S-100 $\beta$  和 NES 水平的相关性进行了初步的分析,结果显示两者之间呈非常明显的正相关( $r = 0.256, P < 0.05$ ),提示两种血清学指标对于脑出血损伤程度的描述基本比较统一。

但是本研究也存在一定的缺陷,因为研究条件所限,纳入研究的标本量较少,希望将来会有设计更为严密的大规模标本量的研究,对本研究的结果进行深入的验证。

综上所述,血清 S-100 $\beta$  和 NES 水平能够对急诊脑出血患者的预后进行良好的预测,两种指标对于脑出血患者的病情变化具有良好的指示作用,但是在临床工作中,还需从患者的实际情况出发,进行综合推断。

## 参考文献

- [1] 薛影. 醒脑静联合神经节苷脂治疗脑出血后昏迷患者的疗效观察[J]. 山西医药杂志, 2020, 49(8):997-999.
- [2] VONDRAKOVA D, KRUGER A, MAREK J, et al. Association of neuron-specific enolase values with outcomes in cardiac arrest survivors is dependent on the time of sample collection[J]. *Critical Care*, 2017, 21(1):172-180.
- [3] 陈海明, 董栋, 王贤德. 高血压脑出血患者血清 miR-126 水平变化及临床意义[J]. 中国基层医药, 2020, 27(7):799-803.
- [4] AN S J, KIM T J, EPIDEMIOLOGY Y B, et al. And clinical features of intracerebral hemorrhage: an update [J]. *J Stroke*, 2017, 19(1):3-10.
- [5] HALLER J T, ADAM L W, CASEY C M, et al. Acute management of hypertension following intracerebral hemorrhage [J]. *Crit Care Nurs Q*, 2019, 42(2):129-147.
- [6] SAHU S, NAG D S, SWAIN A, et al. Biochemical changes in the injured brain[J]. *World J Biol Chem*, 2017, 8(1):21.
- [7] ABBASI M, SAJJADI M, FATHI M, et al. Serum S100B protein as an outcome prediction Tool in emergency department patients with traumatic brain injury [J]. *Turkish J Emerg Med*, 2014, 14(4):147-152.
- [8] EGEEA-GUERRERO J J, MURILLO-CABEZAS F, GORDILLO-ESCOBAR E, et al. S100B protein May detect brain death development after severe traumatic brain injury[J]. *J Neurotrauma*, 2013, 30(20):1762-1769.
- [9] DAE-WON P, SEONG-HYUN P, SUNG-KYOO H. Serial measurement of S100B and NSE in pediatric traumatic brain injury [J]. *Child Nerv Syst*, 2019, 35(2):343-348.
- [10] 段鹏, 杨明金. 脑出血患者神经元特异性烯醇化酶检测及临床意义[J]. 陕西医学杂志, 2020, 49(2):234-236.
- [11] 赵焱, 陈向东, 张艳梅, 等. 和肽素联合美国国立卫生研究院卒中评分和改良 Rankin 评分对急性脑梗死患者预后的预测价值[J]. 中国医师进修杂志, 2016, 39(8):681-685.
- [12] 李照建. 高血压脑出血的手术治疗[J]. 中国医刊, 2020, 55(4):354-356.
- [13] YEN M C, HUANG Y C, KAN J Y, et al. S100B expression in breast cancer as a predictive marker for cancer metastasis[J]. *Int J Oncol*, 2018, 52(2):433-440.
- [14] NIEPOLSKI L, GRZEGORZEWSKA A E. Salusins and adropin: New peptides potentially involved in lipid metabolism and atherosclerosis [J]. *Adv Med Sci*, 2016, 61(2):282-287.
- [15] 燕鹏, 黄海能, 黄华东, 等. 青年脑出血病因的研究进展[J]. 医学综述, 2020, 26(3):503-508, 513.
- [16] MARCZUK N, CECERSKA-HERYC E, JESI ONOWSKA A A. Adropin - physiological and pathophysiological role [J]. *Postepy Hig Med Dosw*, 2016, 70(1):981-988.
- [17] MARQUARDT G, SETZER M, THEISEN A, et al. Experimental subacute spinal cord compression: correlation of serial S100B and NSE serum measurements, histopathological changes, and outcome [J]. *Neurol Res*, 2011, 33(4):421-426.
- [18] 刘洁, 李慧英, 巩忠, 等. 不同预后脑出血患者血清 HMGB-1、MBP、NSE 水平及其意义[J]. 医学临床研究, 2019, 36(6):1170-1171.
- [19] 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 (Wien)*, 2017, 159(2):209-225.
- [20] ASTRAND R, UNDÉN J. Clinical use of the calcium-binding S100B protein, a biomarker for head injury [J]. *Methods Mol Biol*, 2019, 1929:679-690.