

In Vivo, 2009, 23(5):767-772.

[19] Betticher DC, Thatcher N, Altermatt HJ, et al. Alternate splicing produces a novel cyclin D1 transcript[J]. *Oncogene*, 1995, 11(5):1005-1011.

[20] Zheng Y, Shen H, Sturgis EM, et al. Cyclin D1 polymorphism and risk for squamous cell carcinoma of the head and neck; a case-control study[J]. *Carcinogenesis*, 2001, 22(8):1195-1199.

[21] Simpson DJ, Fryer AA, Grossman AB, et al. Cyclin D1 (CCND1) genotype is associated with tumour grade in sporadic pituitary adenomas[J]. *Carcinogenesis*, 2001, 22(11):1801-1807.

[22] Kong S, Amos CI, Luthra R, et al. Effects of cyclin D1 polymorphism on age of onset of hereditary nonpolyposis colorectal cancer[J]. *Cancer Res*, 2000, 60(2):249-252.

[23] Gedert H, Kiel S, Zotz RB, et al. Polymorphism of p16

INK4A and cyclin D1 in adenocarcinomas of the upper gastrointestinal tract[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2005, 131(12):803-808.

[24] Song JH, Kim CJ, Cho YG, et al. Association of cyclin D1 G870A polymorphism with susceptibility to gastric cancers in Korean male patients[J]. *Neoplasma*, 2007, 54(3):235-239.

[25] Tahara T, Shibata T, Yamashita H, et al. Effect of cyclin D1(CCND1) polymorphism on gastric premalignant condition[J]. *Clin Chem Lab Med*, 2008, 46(12):1696-1701.

[26] 刘耀煌, 方向明, 彭威, 等. 细胞周期素 D1 基因多态性及幽门螺杆菌感染与胃癌易感性的关系[J]. *武汉大学学报:医学版*, 2009, 30(3):369-371.

(收稿日期:2010-04-17)

S100B 在颅脑损伤中的研究进展

黄承乐 综述, 李廷阳 审校(广西壮族自治区百色市人民医院检验科 533000)

【关键词】 S100B; 颅脑损伤; 诊断

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2010.19.057

中图分类号:R341;R651.1

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2010)19-2143-02

S100B 是 S100 蛋白家族成员之一,是一种主要存在于神经胶质细胞中的特异性蛋白。近年的研究提示,S100B 不仅与肿瘤、精神障碍、癫痫有关,而且与脑损伤有密切的关系。脑损伤是当前严重危及青壮年健康和生命的最主要问题,而临床上仍缺乏较简便快捷且可靠的客观评判方法。近年的研究^[1]表明,S100B 对脑损伤的诊疗评价具有一定的价值或前景,认为 S100B 能反映脑损伤的程度以及对预后进行评估。本文就 S100B 与脑损伤的研究进展综述如下。

1 S100B 分子结构和生物学特性

S100 蛋白由 Moore^[2]于 1965 年在牛脑组织中发现,因该蛋白在中性饱和硫酸铵中 100%溶解而得名。目前已经发现 S100 蛋白家族有 25 个成员^[3]。S100B 由两个亚单位组成,包含 S100αβ 和 S100ββ 两个亚型。两个亚型都主要位于神经胶质细胞胞质和胞核中,其中 S100ββ 占绝大部分。S100B 两个单体形成一个 EF 手形,能够和钙结合,相对分子质量约 21×10³,pH 值约 4.1,编码基因定位 21q22.3,距该染色体末端约 100~140 kb。S100B 通过肾脏代谢和排泄,生物半衰期为 198 min^[4]。S100B 由星形胶质细胞产生,对神经元、神经胶质、小胶质细胞产生自分泌和旁分泌作用,近年来也发现在其他部位的星形细胞、垂体滤泡星状细胞等也参与分泌 S100B。S100B 蛋白被认为是一种钙传感器蛋白,通过钙离子信号转导途径在细胞增殖、分化、肌肉收缩、基因表达及细胞凋亡中发挥重要作用。低浓度 S100B 具有神经营养作用,以促进神经的生长和修复。高浓度的 S100B 具有神经毒性,在体外通过 NO 依赖途径诱导神经元死亡,在钙离子的参与下可以调节依赖 p53 基因细胞的生长抑制和凋亡。

2 S100B 的检测方法

S100B 检测主要采用免疫学方法,常用方法有放射免疫测定法(IRMA),荧光免疫法(IFMA),酶联免疫吸附法

(ELISA),可检测脑脊液、血液、尿、羊水等。各种方法的特异性、敏感性各不相同,IFMA 和 ELISA 敏感性较强,可以检测出 0.002~10 μg/L 的蛋白;IFMA 交叉反应最少,而 ELISA 受其他化合物干扰因素最少,目前最常用的是 ELISA。

3 S100B 的表达与脑损伤

3.1 对脑损伤的早期诊断价值 由于原发性颅脑损伤为急重症,脑损伤通常为不可逆损伤,患者常因延误诊断,处理不当,失去抢救时机。因此,颅脑损伤疾病的早期诊断显得尤为重要。S100B 可较早的反映颅脑损伤后不同的病理生理改变,早于影像学诊断^[5]。Gazzolo 等^[6]的研究证实,S100B 在缺血缺氧性脑病后脑室和/或脑内出血诊断中比一般的临床征象(如头颅 CT 和 TCD 治疗)提早 24 h,提示 S100B 在脑损伤中更有早期诊断意义。Hardmark 等^[7]研究发现,鼠脑损伤后脑脊液 S100B 在伤后 7.5 h 达到高峰。近年来的研究发现^[8-9],颅脑损伤早期(小于 6 h)血清 S100B 明显升高。

3.2 对脑损伤程度判断的诊断价值 血清 S100B 蛋白的浓度依赖以下几种因素^[10]:脑损伤的严重程度及范围,巨噬细胞和/或蛋白酶引起的降解,血脑屏障的破坏程度。S100B 蛋白分子正常情况下不能通过血脑屏障,但颅脑损伤后,脑组织的损伤导致脑细胞和血脑屏障的破坏,使血 S100B 迅速升高,如有继发性损伤,血脑屏障进一步破坏,胶质细胞破坏引起 S100B 蛋白外溢,其含量变化与临床症状、体征及影像学改变密切相关,为判断脑损伤严重程度的良好指标。越来越多的研究表明,轻型脑损伤后,S100B 迅速升高,然后随时间下降;而重型脑损伤后,S100B 迅速升高后,由于继发性损伤的发生,S100B 蛋白浓度不会下降,如果早期 S100B 峰值或继发性升高超过 2 μg/L,预示严重脑外伤有较高的死亡率,而 S100B 峰值超过 3.80 μg/L 的患者生存率极少。焦炎等^[11]根据入院时的 GCS 评分,将颅脑损伤患者分为轻中型组(GCS≥8 分)和重型

组(GCS<8分),通过分析得出结论,颅脑损伤患者血清 S100B 较正常对照组升高,而重型组 S100B 与轻中型组相比差异有统计学意义($P<0.05$),说明血清中 S100B 含量越高,患者颅脑损伤程度越严重。郑中慧等^[12]研究显示,颅脑损伤患者血清 S100B 水平中型组明显高于轻型组($P<0.01$),重型组明显高于轻、中型组($P<0.01$),该研究同时显示,轻、中、重型组 S100B 水平在 24 h 内迅速升高,第 3 天开始回落,轻型组第 7、14 天回落明显,中型组第 14 天回落明显,而重型组回落缓慢,维持在一个较高水平,因此,认为 S100B 对颅脑损伤有高度敏感性和特异性,是判断颅脑损伤程度的客观指标。陈峻严等^[13]报道颅脑损伤患者血清 S100B 蛋白浓度与病情呈正相关,病情越重,S100B 蛋白浓度越高。伤后 48 h 内重型患者 S100B 浓度明显高于中、轻型患者。昏迷程度越深,血清 S100B 蛋白水平的改变越明显;但 72 h 及以后比较差异无统计学意义($P>0.05$),说明在伤后 48 h 内测定 S100B 蛋白对颅脑损伤严重程度的判断有临床实际意义。

3.3 S100B 对颅脑损伤预后评估的诊断价值 对颅脑损伤患者一直以来难以有一个简便易测的特异的生化指标对其伤后病情的诊断、进展情况及预后进行判断,目前仅局限于 GCS 评分和 GOS 评分。近年来的研究结果表明,颅脑损伤的患者血清中的 S100B 对于诊断、治疗和预后判断有一定的指导意义。Rothoert 等^[14]比较了 30 例重型脑损伤(GCS≤8分)和 11 例轻型脑损伤(GCS>12分)的预后,所有轻型脑外伤出院时预后良好,平均 S100B 蛋白浓度为 $0.35 \mu\text{g/L}$,预后良好的重型脑损伤(69%)平均浓度 $1.2 \mu\text{g/L}$,而预后不良的重型脑外伤(31%)平均浓度 $4.9 \mu\text{g/L}$,各组差异显著,认为 S100B 能反映脑损伤严重程度和预后。Woertgen 等^[15]将 GCS、Marshall CT 分类法(MCTC)及 S100B 蛋白在脑损伤中的判断预后作用作了比较,结果表明 S100B 准确率最高,达 87%,阴性预测值为 77%,优于前两者。王寿先等^[16]检测 140 例颅脑损伤患者血清 S100B 水平,并按 GOS 分级判断预后,预后不良组 S100B 含量明显高于预后良好组($P<0.05$),认为 S100B 水平变化与预后密切相关。王成东等^[17]分析 125 例颅脑损伤患者在伤后不同时间血清 S100B 含量变化,在不同预后患者中 S100B 水平差异有统计学意义($P<0.01$)。

4 存在问题

随着对 S100B 蛋白研究的深入和检测方法不断创新和完善,S100B 将更有助于颅脑损伤的诊断、病情进展评估、治疗监测和预后判断,为临床提供更有利的资料。但由于一些非神经细胞在损伤时也可释放 S100B,所以 S100B 升高时也要考虑可能合并其他器官系统的损害。

参考文献

- [1] 岑宇翔,陈盛强. 颅脑损伤患者 S100B 和神经元特异性烯醇化酶的检测[J]. 解剖学研究,2005,27(1):26-28.
- [2] Moore BW. A soluble protein characteristic of the nervous system[J]. Biophys Commun,1965,19(6):739-744.
- [3] Shaw G,Marlatt N,Ferguson P,et al. Identification of a dimeric intermediate in the unfolding pathway for the calcium-binding protein S100B [J]. Mol Biol,2008,382(4):

1075-1088.

- [4] Stranalis G,Korins S,Psachoulia C,et al. Serum S-100B as an indicator of early postoperative deterioration after meningioma surgery [J]. Clin Chem,2005,51(1):202-207.
- [5] Herrmann M,Jost S,Kviti S,et al. Temporal profile release of neurobiochemical markers of brain damage after traumatic brain injury is associated with intracranial pathology as demonstrated in cranial computerized tomography[J]. Neurotrauma,2000,17(2):113-122.
- [6] Gazzolo D,Di Iorio R,Marinoni E,et al. S100B protein is increased in asphyxiated term infants developing intraventricular hemorrhage [J]. Crit Care Med,2002,30(6):1356-1360.
- [7] Hardemark HG,Ericsson N,Kotwica Z,et al. S-100 protein and neuron-specific enolase in CSF after experimental traumatic or focal ischemic brain damage[J]. J Neurosurg,1989,71(5):727-731.
- [8] Ingebrigtsen T,Romner B. Serial S-100 protein serum measurements related to early magnetic resonance imaging after minor head injury case report [J]. J Neurosurg,1996,85(5):945-948.
- [9] 高俊霞,杨晓明. 早期检测颅脑损伤患者血中 S100B 蛋白含量变化的临床意义[J]. 中西医结合心脑血管病杂志,2008,6(10):1172-1174.
- [10] Nygaard O,Langbakk B,Romner B. Age and sex-related changes of S-100 protein concentrations in cerebrospinal fluid and serum in patients with no previous history of neurological disorder[J]. Clin Chem,1997,43:541-545.
- [11] 焦炎,牛四平,高俊霞,等. 颅脑损伤后血清中 S100B 含量与损伤程度的关系[J]. 中国法医学杂志,2009,24(6):376-378.
- [12] 郑中慧,孙晓立,焦保华. 急性颅脑损伤患者血清中 S100B 蛋白的动态变化及临床意义[J]. 河北医药,2009,31(12):1416-1417.
- [13] 陈峻严,李永加,徐朝阳,等. 急性颅脑损伤后血清 S100B 蛋白含量变化[J]. 中国临床神经外科杂志,2007,15(5):277.
- [14] Rothoert RD,Woertgen C,Holzachuh M,et al. S100 serum levels after minor and major head injury[J]. J Trauma,1998,45(4):765-767.
- [15] Woertgen C,Rothoert RD. Serum S-100B protein in severe head injury[J]. Neurosurgery,2000,46(4):1024.
- [16] 王寿先,王成东,武丽丽,等. 脑损伤标志物动态检测在颅脑损伤患者预后判断中的价值[J]. 潍坊医学院学报,2006,28(1):9-11.
- [17] 王成东,武丽丽,王玉亭,等. S100B 蛋白与颅脑损伤预后的关系[J]. 中国临床神经外科杂志,2005,10(1):25-26.

(收稿日期:2010-04-27)