

# 急性脑梗死患者血清 S100β 蛋白含量的变化及意义研究

孙耀峰<sup>1</sup>, 孙荣同<sup>1Δ</sup>, 孙大林<sup>1</sup>, 王鹏飞<sup>2</sup> (山东省威海市立医院: 1. 检验科; 2. 神经内科 264200)

**【摘要】 目的** 探讨血清 S100β 蛋白对急性脑梗死(ACI)的诊断价值。**方法** 采用酶联免疫吸附法(ELISA)对 150 例急性脑梗死患者和 50 例健康对照者血清 S100β 蛋白含量进行检测, 观察比较不同病情和不同梗死面积 ACI 患者在不同时点含量的变化。**结果** ACI 患者 12 h 血清中的 S100β 蛋白含量高于健康对照组, 差异有统计学意义( $t=2.30, P<0.05$ ); 150 例 ACI 重度、中度患者在入院后 24、36、48、72 h 血清 S100β 蛋白明显高于 12 h 轻度患者( $P<0.05$ ); 150 例 ACI 大面积、小面积患者在入院后 24、36、48、72 h 血清 S100β 蛋白明显高于 12 h 腔隙性梗死患者( $P<0.05$ )。**结论** 血清 S100β 蛋白可能是预测 ACI 患者病情严重程度及预后的重要指标之一。

**【关键词】** S100β 蛋白; 急性脑梗死; 诊断价值

DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2011.14.034 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2011)14-1731-02

**Analysis on the serum level changes of S100β protein in patients with acute cerebral infarction** SUN Yao-feng<sup>1</sup>, SUN Rong-tong<sup>1Δ</sup>, SUN Da-lin<sup>1</sup>, WANG Peng-fei<sup>2</sup> (1. Department of Clinical laboratory; 2. Department of Neurology, Weihai Municipal Hospital, Weihai, Shandong 264200, China)

**【Abstract】 Objective** To study the significance of the detection of serum S100β protein in the diagnosis of acute cerebral infarction(ACI). **Methods** The contents of serum S100β protein in 150 patients with ACI and 50 healthy participants were detected by enzyme-linked immunosorbent assay(ELISA). The changes of S100β protein were compared with patients of different pathogenetic conditions and infarction size. **Results** The level of serum S100β protein in the ACI patients within 12 h was apparently higher than that of control group ( $t=0.23, P<0.05$ ); The level of serum S100β protein in 150 patients with moderate and severe ACI were significantly higher than that of the mild group after 24 h, 36 h, 48 h, 72 h ( $P<0.05$ ). And the level of serum S100β protein in 150 patients with massive and small size infarction area after 24 h, 36 h, 48 h, 72 h was significantly higher than that of the patients with cerebral lacuna infarct within 12 h ( $P<0.05$ ). **Conclusion** The serum S100β protein may be one of the important index to predict the serious degrees and prognosis of ACI.

**【Key words】** S100β protein; acute cerebral infarction; diagnosis value

急性脑梗死(ACI)是临床上的常见病和多发病,严重影响患者生活质量并危及其生命,发病率及死亡率极高,并且发病年龄日趋年轻化,是中老年人死亡的重要原因之一。目前尚缺乏一种广泛应用且敏感的实验室检测手段对 ACI 的诊断,只是依靠 CT、MRI 等现代神经影像学技术对 ACI 进行定位和判断梗死体积的大小。S100β 蛋白是神经组织蛋白的一种,主要分布于中枢神经和周围神经系统的星形胶质细胞、施万细胞、神经细胞等。脑组织受损时, S100β 蛋白可释放入脑脊液,通过脑屏障进入血液,导致血 S100β 蛋白水平升高<sup>[1-2]</sup>。本研究通过分析 ACI 患者血清中的 S100β 蛋白含量的变化情况来探讨 S100β 蛋白对 ACI 的诊断价值。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** ACI 组: 150 例为 2008 年 12 月至 2009 年 6 月在本院神经内科住院的首次发病的 ACI 患者, 诊断均符合全国第 4 届脑血管病学术会议修订的标准<sup>[3]</sup>, 并经头颅 CT 和(或)MRI 证实, 所有患者均在发病 12 h 内入院, 首次发病, 且经过颅脑 CT 或 MRI 排除脑出血、脑肿瘤及脑外伤, 并排除严重的心、肝、肺、肾疾病, 伴自身免疫性疾病或肿瘤以及近期有感染的患者。男 86 例, 女 64 例, 年龄 48~77 岁, 平均(58±

12)岁。根据 ACI 患者临床神经功能缺损程度评分标准(NIH-SS)按病情轻重分为轻度组(0~15 分, 45 例)、中度组(16~30 分, 58 例)和重度组(31~45 分, 47 例)。按梗死面积大小分为腔隙性梗死组(面积小于或等于 1.5 cm<sup>2</sup>, 48 例), 小面积梗死组(面积 1.5~5.0 cm<sup>2</sup>, 52 例)和大面积梗死组(面积大于 5.0 cm<sup>2</sup>, 50 例)。健康对照组: 50 例, 均为在本院健康体检者, 无中风、心、肝、肾或其他器性疾病史, 男 30 例, 女 20 例; 年龄 42~82 岁, 平均(59.8±12.8)岁。

**1.2 标本采集** 所有 ACI 患者在入院 12、24、36、48、72 h 内采血完毕, 各抽取静脉血 3 mL, 健康对照组体检日晨抽取静脉血 3 mL 静置待凝, 于 2 h 内分离血清(3 000 r/min, 3 min), 置-70 °C 冰箱保存待测。

**1.3 方法及仪器** S100β 蛋白采用酶联免疫双抗体夹心法测定, 具体操作按各试剂盒说明书要求严格进行。S100β 蛋白试剂盒瑞典 CanAg 公司提供, 仪器使用芬兰丹尼 WK-II 型酶标仪, 双波长法测定(测定波长 405 nm, 参比波长 630 nm)。

**1.2.2 统计学方法** 数据经 SAS8.0 统计软件进行处理, 计量资料用  $\bar{x} \pm s$  表示, 研究对象一般情况比较、病例组与对照组 S100β 蛋白含量比较用  $t$  检验; 不同病情严重程度以及不同梗

Δ 通讯作者, E-mail: sunrongtonggao@126.com。

死面积在不同时点比较采用方差分析。

## 2 结 果

**2.1 一般情况** ACI 组患者共 150 例,其中男 86 例,女 64 例;年龄 48~77 岁,平均(58±12)岁,对照组 50 例,其中男 30 例,女 20 例;年龄 42~82 岁,平均(59.8±12.8)岁。两组年龄和性别比较差异均无统计学意义。

**2.2 ACI 组与对照组的 S100β 蛋白含量的比较** 见表 1。ACI 组 12 h 血清 S100β 蛋白含量为(0.553±1.105)μg/L,明显高于对照组的(0.037±0.025)μg/L,差异有统计学意义( $t=2.30, P<0.05$ )。

**2.3 不同病情不同时间点的 ACI 患者 S100β 蛋白含量比较结果** 见表 1。结果显示神经功能缺损程度越重,血清 S100β 蛋白含量越高,在各时点 3 组不同病情 ACI 患者之间 S100β 蛋白含量差异有统计学意义( $P<0.05$ ),且各时间点血清 S100β 蛋白含量较轻度组 12 h 含量显著增高,差异有统计学意义( $P<0.05; P<0.01$ )。

表 1 不同病情不同时间点的 ACI 患者血清 S100β 蛋白含量比较( $\bar{x}\pm s, \mu\text{g/L}$ )

不同时间点	轻度( $n=45$ )	中度( $n=58$ )	重度( $n=47$ )
12 h	0.316±1.052	0.471±1.238*	0.654±1.365*
24 h	0.583±1.102*	0.769±1.216*	1.036±1.317△
36 h	0.811±1.047*	1.143±1.265△	1.358±1.301△
48 h	1.125±1.038△	1.305±1.213△	1.649±1.259△
72 h	1.435±1.156△	1.658±1.245△	2.059±1.342△

注:与轻度组 12 h 比较, \*  $P<0.05$ ; △  $P<0.01$ 。

**2.4 不同梗死面积不同时间点的 ACI 患者血清 S100β 蛋白含量比较** 见表 2。结果显示梗死面积越大,血清 S100β 蛋白含量越高,在各时点 3 组不同梗死面积 ACI 患者之间 S100β 蛋白含量差异有统计学意义( $P<0.05$ ),且在不同时间点 S100β 蛋白含量均较腔隙性梗死组 12 h 含量增高,差异有统计学意义( $P<0.05, P<0.01$ )。

表 3 不同梗死面积不同时间点 ACI 患者 S100β 蛋白含量比较( $\bar{x}\pm s, \mu\text{g/L}$ )

不同时间点	腔隙性梗死组( $n=48$ )	小面积梗死组( $n=52$ )	大面积梗死组( $n=50$ )
12 h	0.296±1.513	0.355±1.156*	0.726±1.184*
24 h	0.601±1.325*	0.719±1.116△	1.016±1.127△
36 h	0.921±1.217△	1.103±1.165△	1.304±1.101△
48 h	1.265±1.183△	1.435±1.205△	1.607±1.058△
72 h	1.536±1.104△	1.734±1.103△	2.014±1.157△

注:与腔隙性梗死组 12 h 比较, \*  $P<0.05$ ; △  $P<0.01$ 。

## 3 讨 论

S100β 蛋白是一种分子量较小的钙结合蛋白,是由 A 和 B 两个亚单位组成的二聚体,是构成胶质细胞胞液的主要成分,主要分布于中枢神经和周围神经系统的星形胶质细胞、施万细胞、某些神经细胞等<sup>[4]</sup>。S100β 蛋白作为钙传感器蛋白具有广泛的生物学活性。(1)调节蛋白激酶 C 和钙调蛋白的磷酸化及 RNA 的合成,从而调节细胞的能量代谢;(2)增强 ATP 酶的活性,构成与维持由磷脂构成的细胞膜表面,参与微管、微丝

的解聚;(3)作为细胞内的正常成分参与细胞内外钙离子水平的调节;(4)具有神经营养作用,神经胶质细胞可以分泌和自分泌 S100β 蛋白,作用于神经元和神经胶质细胞,从而促进神经的生长和损伤的修复,但高水平的 S100β 蛋白却可以产生神经毒性;(5)在体外可诱导神经元和神经胶质细胞凋亡。S100β 蛋白在健康成人血清中通常较难测出,当脑组织受损后脑脊液的 S100β 蛋白通过受损的血脑屏障进入血液,因此脑脊液和血浆中的 S100β 蛋白升高可以作为神经系统损伤比较特异和敏感的标志物,其浓度变化可反映神经系统损伤的程度。

本研究结果显示,ACI 患者血清 S100β 蛋白水平显著高于健康对照组,与文献报道一致<sup>[5-7]</sup>。目前认为 S100β 蛋白表达升高的机制,可能是因为脑梗死引起中枢神经系统部分坏死,同时组织水肿引起中枢神经损伤,使 S100β 蛋白过度表达,通过血脑屏障引起外周血 S100β 蛋白水平的升高;同时脑梗死引起脑组织急速缺血、缺氧,导致部分脑组织及邻近的神经细胞急剧损伤、坏死,为了使受损的神经细胞及早得到修复,机体大量表达脑梗死蛋白,造成脑脊液和血液中 S100β 蛋白升高。

本研究结果显示随着神经功能缺损程度增加,血清 S100β 蛋白水平显著性增高;随着脑梗死面积增大血清 S100β 蛋白水平也越高,与很多报道一致<sup>[8]</sup>。分析原因可能是神经功能缺损程度增加,脑梗死面积的扩大,导致中枢神经系统坏死部分增加,脑组织水肿加重,血脑屏障破坏增加引起外周血 S100β 蛋白水平增高。提示血清 S100β 参与了脑梗死的发病过程,在脑梗死的发生、发展能同样起着重要作用<sup>[9]</sup>。

本研究还显示,ACI 患者 24、36、48、72 h 的血清 S100β 蛋白含量均较 12 h 有显著性增高,王鹏飞等<sup>[10]</sup>有相应的报道。这可能是由于脑水肿持续存在导致中枢神经系统损伤加重,从而引起神经细胞的持续损伤使得通过血脑屏障的 S100β 蛋白水平持续增高;另外神经系统损伤持续加重引起血脑屏障的进一步破坏,进而引起通过血脑屏障的 S100β 蛋白增高。

综上所述,尽管血清 S100β 蛋白的一些生物学功效仍然不是很清楚,但作为一种新的血清学指标在临床应用于急性脑血管疾病,尤其是 ACI 患者中枢神经系统损伤判断和预后方面有望得到更广泛的应用。本研究由于受到样本量的限制,所得结论还需进一步扩大样本量进行验证。

## 参考文献

- [1] 徐卫平,陈敬文,李燕斌,等. ELISA 检测脑脊液 S100β 蛋白及临床意义[J]. 临床检验杂志,2001,19(2):10.
- [2] 刘秀珍. S-100 蛋白与中枢神经系统损伤[J]. 国外医学:临床生物化学与检验学分册,2000,21(1):15.
- [3] 陈清棠. 各类脑血管疾病诊断要点[J]. 中华神经科杂志,1996,29(6):379.
- [4] Ferch C, Otto B, Singer OC, et al. Serum S100β Predicts a Malignant Course of Infarction in Patients With Acute Middle Cerebral Artery Occlusion[J]. Stroke, 2004, 35: 2160-2164.
- [5] Kokocinska D, Wjeczorek P, Partyka R, et al. The diagnostic utility of S100β protein and TPA in patients with ischemic stroke[J]. Neuroendocrinol Lett, 2007, 28: 93-98.
- [6] 万婷玉,张巧俊,袁海峰,等. 急性脑梗(下转第 1734 页)

明随血清 CysC 水平的升高,血清 Hcy 和尿 mALB 水平也随之增高。

### 3 讨 论

CysC 是一种低分子量碱性非糖化蛋白质,相对分子质量为  $13 \times 10^3$ ,由 120 个氨基酸残基组成,可由机体所有有核细胞产生且产生率恒定,广泛地存在于各种体液中。由于其分子量较小,在生理 pH 环境中带正电荷,因此能够自由通过肾小球滤过膜,循环中的 CysC 仅经肾小球滤过并在近曲小管被重吸收完全代谢分解。CysC 不受患者年龄、性别、身高、体质量、血糖、胆红素、三酰甘油、营养状况等任何外来因素的影响,是一种反映肾小球滤过率(GFR)变化的内源性标志物,因此胱抑素可以成为测定 GFR 的标志物<sup>[2]</sup>。当肾小球出现轻微损伤时,血中 CysC 浓度即可出现升高,并随着病情的加重而逐渐升高,所以,CysC 被公认为是反映早期肾损害的敏感标志物之一<sup>[3]</sup>。目前较多研究也表明 CysC 作为一种内源性 GFR 标志物评估 GFR 变化优于血尿素氮(BUN)、血清肌酐(Scr)尤其在肾功能损伤早期<sup>[4]</sup>。本结果表明,糖尿病肾病组血清 CysC 水平显著高于健康对照组( $P < 0.01$ ),而单纯糖尿病组血清 CysC 水平虽然有所升高,但是与健康对照组差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),因此可认为 CysC 是一个快速、精确而又简单的测定糖尿病肾病的方法。

Hcy 是甲硫氨酸的中间代谢产物,作为糖尿病大血管病变的独立危险因素之一日渐被关注。已有研究证实,随着肾脏损伤程度的增加,尿清蛋白水平的增高及血肌酐水平的上升,血浆 Hcy 水平明显升高。糖尿病肾病组 Hcy 的检测与健康对照组比较差异有统计学意义( $P < 0.01$ ),并随着糖尿病肾病的进展而逐渐增高,与 Aso 等<sup>[5]</sup>的报道一致,表明 Hcy 作为早期肾脏损伤的可能影响因素之一也应该被关注,同时高 Hcy 血症将会导致糖尿病患者更为严重的并发症,有临床研究证实血糖控制达到良好时,血浆总 Hcy 水平也随之下降<sup>[6]</sup>,说明随着整体血糖控制的改善,总 Hcy 的代谢也随之改善,进一步表明强化血糖控制对于合并高 Hcy 血症的糖尿病患者预防和延缓血管并发症具有更加重要的意义。

尿 mALB 属于肾小球性蛋白,是肾小球电荷选择性和筛网选择性屏障损伤的主要标志蛋白,是判断肾小球受损程度的重要蛋白。正常情况下尿中 mALB 含量很低,当肾小球病变时蛋白滤过量超过肾小管重吸收,则导致尿清蛋白增高,因此有学者提出尿 mALB 是肾病早期损伤的重要标志之一<sup>[7]</sup>。肾损害早期由于肾小球滤膜上的负电荷减少和高压过滤的作用,孔径变大,使尿 mALB 排泄量增加,并随着肾小球的损伤加重。有微量清蛋白尿的患者为早期肾小球损伤人群,这类人群检出的重要性在于他们处于疾病的极早期。此阶段进行及

时治疗可防止疾病进展到不可逆的临床蛋白尿阶段,从而对提高患者生存质量,减轻社会医疗经济负担有重大意义<sup>[8]</sup>。本研究结果显示,糖尿病肾病组患者尿 mALB 水平与健康对照组比较,差异有统计学意义( $P < 0.01$ ),而单纯糖尿病组尿 mALB 水平与健康对照组比较,无统计学意义( $P > 0.05$ )。因此,mALB 可以作为肾脏早期损伤的重要标志,是糖尿病肾病早期的筛查指标。

所以,临床医生可根据患者的病情及其他具体情况,合理选择检测指标,也可进行联合检测。如可选择血清 CysC、Hcy 和尿 mALB 作为一种测定组合从不同的方面反映了肾功能的早期损害。这样不仅提高了检测阳性率,又可监测肾功能的损伤变化情况,而且还避免了重复测定造成的人力、物力浪费,以及防止漏诊现象的出现,提高了检测和诊治效率。由此可见,联合检测对及时、准确地诊断糖尿病早期肾损害有非常重要的临床参考价值,值得推广应用。

### 参考文献

- [1] 何浩明,陈光华,周彦. 新编糖尿病防治必读[M]. 上海: 同济大学出版社,2003:85-87.
- [2] 尹伯元,李龙,顾文涛. 临床特种检验医学[M]. 天津: 天津科学技术出版社,2004:183-185.
- [3] 李晓娟. 胱氨酸蛋白酶抑制剂 C 的临床应用[J]. 国外医学: 临床生物化学与检验分册,2004,25(2):92-95.
- [4] Sjostrom P, Tidman M, Jones I. Determination of the production rate and non-renal clearance of Cystat in C and estimation of the glomerular filtration rate from the serum concentration of cystatin C in humans[J]. Scand J Clin Lab Invest, 2005, 65(2): 111-124.
- [5] Aso Y, Yoshida N, Okumura K, et al. Coagulation and inflammation in overt diabetic nephropathy: association with hyperhomocysteinemia [J]. Clin Chim Acta, 2004, 348(1-2): 139-145.
- [6] 陈先荣,李智,刘一平. 高同型半胱氨酸血症与 2 型糖尿病关系研究[J]. 检验医学与临床, 2010, 7(17): 1869-1870.
- [7] 陈文彬. 诊断学[M]. 5 版. 北京: 人民卫生出版社, 2001: 341-342.
- [8] 徐国宾,李志艳. 应重视实验室检查在慢性肾病早期诊断中的应用[J]. 中华检验医学杂志, 2006, 29(11): 961-964.

(收稿日期:2011-04-13)

(上接第 1732 页)

死患者血清 S100 $\beta$  蛋白和 C 反应蛋白含量变化的研究 [J]. 临床神经病学杂志, 2007, 20(1): 56-58.

- [7] Foerch C, Underich MT, Vorak F, et al. Elevated Serum S100 $\beta$  Levels Indicate a Higher Risk of Hemorrhagic Transformation After Thrombolytic Therapy in Acute Stroke[J]. Stroke, 2007, 38: 2491-2495.
- [8] Butner T, Weyers S, Postert T, et al. S100 $\beta$  Protein: Serum Marker of Focal Brain Damage After Ischemic Territory MCA Infarction[J]. Stroke, 1997, 28: 1961-1965.

- [9] Hauschild A, Engel G, Brenner W, et al. Predictive value of serum S100 $\beta$  for monitoring patients with metastatic melanoma during chemotherapy and/or immunotherapy [J]. Br J Dermatol, 2003, 111: 1065-1071.
- [10] 王鹏飞,赵仁亮,徐爱敏,等. S100 $\beta$  蛋白、神经元特异性烯醇化酶与进展性卒中的关系[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2010, 13(10): 11-13.

(收稿日期:2011-03-30)