

• 论 著 •

蛛网膜下腔出血患者 GFAP、S100B 的表达与预后相关性研究

郝芳芳, 贺 婕, 孙志华, 吴宝水, 肖丽萍[△]

(河北省廊坊市中国石油天然气集团公司中心医院神经内科 065000)

摘 要:目的 测定蛛网膜下腔出血(SAH)患者血清胶质纤维酸性蛋白(GFAP)、S100B 蛋白表达水平,探讨其与 SAH 早期脑损伤及预后的相关性。方法 选取该院 2012 年 9 月至 2015 年 9 月收治的 SAH 患者作为病例组,健康体检者为对照组,采用酶联免疫吸附实验检测 SAH 患者发病后 1、2、3、6 天血清 GFAP 和 S100B 蛋白表达水平,所有患者在相应时间点进行美国国立卫生研究院神经功能缺损评分,并于发病后 6 个月对以上患者进行格拉斯哥预后(GCS)评分。结果 病例组发病后第 1、2、3、6 天血清 GFAP、S100B 水平与对照组比较差异有统计学意义($P < 0.05$),SAH 后患者血清 GFAP、S100B 蛋白水平均与 SAH 早期脑损伤程度呈正相关性,与预后呈负相关性,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。结论 SAH 后血清 GFAP、S100B 表达水平可反映 SAH 早期脑损伤程度,为临床评估 SAH 早期脑损伤及预后提供依据。

关键词:胶质纤维酸性蛋白; S100B 蛋白; 蛛网膜下腔出血; 早期脑损伤

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2017.20.032 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-9455(2017)20-3061-03

**Correlation between glial fibrillary acidic protein and S100B protein expression
with prognosis in patients with subarachnoid hemorrhage**

HAO Fangfang, HE Jie, SUN Zhihua, WU Baoshui, XIAO Liping[△]

(Department of Neurology, Central Hospital of China National Petroleum Corporation, Langfang, Hebei 065000, China)

Abstract: **Objective** To determine the levels of serum glial fibrillary acidic protein(GFAP) and S100B protein in the patients with subarachnoid hemorrhage(SAH), and to investigate their correlation with early brain injury and prognosis in SAH. **Methods** The SAH patients treated in the hospital from September 2012 to September 2015 were selected as the case group and the individuals undergoing physical examination served as the control group. The levels of serum GFAP and S100B protein on 1, 2, 3, 6 d after onset were detected by adopting the enzyme-linked immunosorbent assay. All cases were evaluated by using NIHSS at the corresponding time points. The cases of disease onset more than 6 months were performed the GOS scoring. **Results** The levels of serum GFAP and S100B protein on 1, 2, 3, 6 d after onset had statistical difference between the case group and control group($P < 0.05$). The levels of serum GFAP and S100B protein after SAH were positively correlated with early cerebral injury after SAH and negatively correlated with prognosis, the difference was statistically significant($P < 0.05$). **Conclusion** The expression levels of serum GFAP and S100B can reflect the degree of early brain injury after SAH and provide a basis for the assessment of early brain injury after SAH and prognosis.

Key words: glial fibrillary acidic protein; S100B protein; subarachnoid hemorrhage; early brain injury

自发性蛛网膜下腔出血(SAH)占全部脑卒中的 5%, 临床上有病死率高、致残率高的特点, SAH 后的早期脑损伤是导致预后差的重要原因之一。脑损伤发病早期生物标志物的预测价值已引起关注, 这对脑损伤的早期、准确、及时、无创性诊断有重要意义, 同时对其治疗和预后也有特殊价值。本研究拟通过对 SAH 患者不同时间点胶质纤维酸性蛋白(GFAP)、S100B 蛋白表达水平的检测, 探讨 GFAP、S100B 蛋白水平与 SAH 后患者早期脑损伤程度及预后的相关性, 从而为临床防治工作提供试验数据和理论依据, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2012 年 9 月至 2015 年 9 月在本医院就诊的 34 例 SAH 患者作为病例组, 男 20 例、女 14 例, 年龄 45~70 岁、中位年龄 54 岁。选取本院同时期健康体检者 34 例作为对照组, 男 20 例、女 14 例, 年龄 44~72 岁、中位年龄 57 岁。ASH 诊断均符合《中国蛛网膜下腔出血诊治指南 2015》^[1] 标准。纳入标准: (1) 头 CT 证实为 ASH; (2) 均符合 ASH 诊断

标准, 且为自发性, 发病前无外伤史。排除标准: (1) 既往有严重中枢神经系统疾病者, 如严重颅脑外伤、大面积脑梗死、帕金森病等; (2) 患有自身免疫性疾病、恶性肿瘤者; (3) 入院时已处于弥留状态, 无法进一步完成检查者; (4) 伴有颅内感染患者; (5) 患有造血系统疾病如: 贫血、血友病患者; 诊疗过程中因血容量不足输血者; (6) 术后有再次出血者; (7) 各种原因所致不能取得标本者。

1.2 方法 病例组 SAH 患者于发病后 1、2、3、6 天外周采静脉血 5 mL。对照组外周采空腹静脉血 5 mL。血标本 1 000 r/min 离心 20 min, 提取血清-80 ℃低温冰箱保存。采用酶联免疫吸附法(ELISA)检测血清 GFAP、S100B 蛋白水平。严格按照试剂盒(美国 R&D)要求操作。参照美国国立卫生研究院神经功能缺损评分(NIHSS 评分)评估患者脑损伤程度(0~34 分), 并于发病后 6 个月对以上患者进行格拉斯哥预后(GCS)评分。

1.3 统计学处理 采用 SPSS13.0 软件, 计数资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用 t 检验; 数据相关性分析采用 Spearman 相关

分析;以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 病例组 NIHSS、GCS 评分情况 病例组患者轻度脑损伤 12 例(NIHSS 评分 10~13 分,35.29%),中度脑损伤 17 例(NIHSS 评分>13~21 分,50%),重度脑损伤 5 例(NIHSS 评分>21~34 分,14.71%)。预后良好 27 例(GCS 评分>3~5 分,79.41%),预后不良 7 例(1~3 分,20.59%)。

2.2 两组血清 GFAP 和 S100B 蛋白表达水平比较 病例组血清 GFAP 水平在第 1 天即升高,第 2 天达高峰后逐渐下降,各时间点水平均明显高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);病例组血清 S100B 蛋白水平高峰在发病第 3 天,各时间点水平均明显高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

表 1 两组血清 GFAP 和 S100B 蛋白水平比较 ($\bar{x}\pm s, \mu\text{g/L}$)				
组别	<i>n</i>	时间	GFAP	S100B
病例组	34	SAH 后 1 d	3.27±0.81*	0.97±0.07*
		SAH 后 2 d	9.57±1.32*	1.05±0.12*
		SAH 后 3 d	5.28±1.63*	1.32±0.15*
		SAH 后 6 d	2.76±0.73*	0.91±0.08*
对照组	34		0.16±0.05	0.12±0.07

注:与对照组比较,* $P<0.05$

2.3 病例组不同程度脑损伤患者对应时间点血清 GFAP、S100B 蛋白表达水平比较 见表 2、3。

表 2 不同程度脑损伤患者血清 GFAP 水平比较 ($\bar{x}\pm s, \mu\text{g/L}$)					
脑损伤程度	<i>n</i>	1 d	2 d	3 d	6 d
重度	5	5.42±0.31*	12.20±6.21*	6.82±1.22*	3.23±0.53*
中度	17	2.92±0.82	5.37±2.02	3.84±0.74	2.12±0.41
轻度	12	0.93±0.07	2.84±0.72	1.95±0.31	1.02±0.06

注:与中度、轻度脑损伤比较,* $P<0.05$

表 3 不同程度脑损伤患者血清 S100B 蛋白水平比较 ($\bar{x}\pm s, \mu\text{g/L}$)					
脑损伤程度	<i>n</i>	1 d	2 d	3 d	6 d
重度	5	1.08±0.12*	1.23±0.13*	1.98±0.16*	1.12±0.11*
中度	17	0.61±0.02	0.69±0.08	0.99±0.01	0.62±0.01
轻度	12	0.28±0.01	0.39±0.03	0.57±0.06	0.29±0.02

注:与中度、轻度脑损伤比较,* $P<0.05$

2.4 病例组预后不良与预后良好患者血清 GFAP、S100B 蛋白表达水平比较 见表 4、5。

2.5 病例组血清 GFAP 和 S100B 蛋白表达水平分别与脑损伤程度的相关性分析 Spearman 相关分析显示,病例组第 1、2、3、6 天血清 GFAP 水平与 NIHSS 评分呈正相关($r=0.517、0.592、0.547、0.426, P<0.05$);第 1、2、3、6 天血清 S100B 水平与 NIHSS 评分呈正相关($r=0.345、0.352、0.397、0.341, P<0.05$)。病例组第 1、2、3、6 天血清 GFAP 水平与 GCS 评分呈负相关($r=-0.497、-0.587、-0.529、-0.471, P<0.05$);

第 1、2、3、6 天血清 S100B 水平与 GCS 评分呈负相关($r=-0.347、-0.361、-0.386、-0.343, P<0.05$)。

表 4 预后不良与预后良好患者血清 GFAP 水平比较 ($\bar{x}\pm s, \mu\text{g/L}$)					
组别	<i>n</i>	1 d	2 d	3 d	6 d
预后不良	7	5.27±0.21*	13.10±4.17*	6.91±1.31*	3.17±0.47*
预后良好	27	1.92±0.71	5.81±1.03	2.09±0.26	1.12±0.05

注:与预后良好患者比较,* $P<0.05$

表 5 预后不良与预后良好患者血清 S100B 蛋白水平比较 ($\bar{x}\pm s, \mu\text{g/L}$)					
组别	<i>n</i>	1 d	2 d	3 d	6 d
预后不良	7	1.03±0.11*	1.14±0.12*	1.69±0.12*	0.96±0.07*
预后良好	27	0.56±0.01	0.61±0.07	0.79±0.02	0.51±0.01

注:与预后良好患者比较,* $P<0.05$

3 讨 论

ASH 后的早期脑损伤,即在 SAH 后短时间内即可造成整个脑组织的直接损伤,涉及诸多病理生理因素,可出现颅内压增高和脑血流量减少,导致严重脑缺血甚至迟发性脑梗死的发生^[2],严重影响患者的预后,是临床治疗和基础研究的关键时段。因此,早期及时诊断及评估是关键。

GFAP 是中枢神经系统独有的特异性细胞骨架蛋白,是星形胶质细胞的标志性蛋白。目前尚未发现在无神经系统损伤的疾病中升高。正常生理条件下,星形胶质细胞动态调节 GFAP 表达,外周血中 GFAP 维持在较低水平且相对平稳,对神经元起到营养、支持、保护的作用。当中枢神经系统发生急性损伤时,增生的 GFAP 阳性胶质细胞代谢紊乱、反应性增生,导致 GFAP 表达紊乱,GFAP 从损伤的胶质细胞释放进入细胞间隙,通过血脑屏障进入血液中^[3-4]。因此,GFAP 常作为分化和反应性胶质细胞的标记物。有研究表明,GFAP 在急性缺血性卒中患者的血清水平明显增高^[5],在 ASH 后的表达水平亦有上调,同时与疾病严重程度和预后显著相关。本研究通过检测 SAH 后第 1、2、3、6 天血清 GFAP 表达水平,发现 GFAP 水平在 SAH 后即升高,第 2 天达到高峰,各时间点的水平均明显高于对照组,患者神经功能缺损严重程度与血清 GFAP 水平呈正相关性,重度脑损伤患者与轻度脑损伤患者比较,前者 GFAP 水平明显升高,差异有统计学意义($P<0.05$)。说明 SHA 后血清 GFAP 水平与 SAH 后早期脑损伤有密切相关性,故血清 GFAP 水平可以作为 SAH 后评估早期脑损伤的一个可靠指标,动态观察血清 GFAP 水平有助于及时、准确地评估脑损伤程度。同时,本研究发现预后不同的患者,血清 GFAP 水平越高者预后越差,提示血清 GFAP 表达水平可作为预测 SAH 患者预后的一种重要指标。国外一项动物实验通过抑制 GFAP 基因表达,达到抑制星形胶质细胞生长和反应性胶质化的形成,从而促进神经再生功能的重建^[6]。因此,通过监测血清 GFAP 并干预其表达水平,对 SAH 后早期脑损伤的临床治疗及转归有重要的指导意义。

S100B 蛋白主要表达于中枢神经系统星形胶质细胞及垂体内前叶细胞中,血清 S100B 蛋白水平是不依赖年龄和性别的参量,健康成人血清中水平很低且保持相对稳定,具有神经营养作用,可促进神经的生长和修复。高水平 S100B 蛋白具有

刺激胶质细胞产生大量致炎因子和一氧化氮并通过一氧化氮依赖途径诱导神经元功能障碍、细胞凋亡的有害作用以及直接神经毒性作用^[7]。正常情况下 S100B 蛋白是不能自由通过血脑屏障的,但颅脑损伤时 S100B 蛋白不但高水平表达,而且溢出受损细胞,通过破坏的血脑屏障进入血液^[8];与动脉血相比,静脉血 S100 蛋白水平能更准确评估脑损伤预后,其水平与病死率正相关^[9]。国外研究发现,脑损伤患者入院时血清 S100B 蛋白水平和最初神经功能、神经系统影像学检查严重程度以及早期预后在统计学上明显相关,脑损伤进展与 S100B 蛋白水平升高明显相关^[10]。血清 S100B 蛋白水平可以反映脑血管疾病患者中枢神经系统损害程度及动态变化,从而有助于病情动态观察、疗效评估及预后判断^[11]。本研究通过监测 SAH 患者血清 S100B 表达水平,发现 SAH 后 24 h 血清 S100B 蛋白水平即明显升高,3 d 达高峰后逐渐下降,但仍明显高于正常水平。表明 S100B 蛋白在 SAH 发病早期就参与病理生理过程。本研究提示,SAH 后早期脑损伤程度与血清 S100B 蛋白水平正相关,并与 GCS 评分呈负相关。脑损伤严重者 S100B 蛋白水平升高明显,预后不良患者的 S100B 水平比预后良好患者升高明显。因此,血清 S100B 蛋白表达水平可以为评估脑损伤程度及预后提供依据。Jung 等^[12]研究表明 S100B 可用于区分 SAH 后脑血管痉挛与早期脑损伤,而发生早期脑损伤与不良预后相关^[13],这可能是 S100B 可以评估脑损伤、预测预后不良的病理生理基础,但仍需进一步研究。

综上所述,笔者认为 ASH 患者早期血清 GFAP、S100B 蛋白表达水平明显升高,并且与脑损伤严重程度及预后明显相关。监测 SAH 后血清 GFAP、S100B 蛋白表达水平对评估 SAH 后早期脑损伤程度及预后有重要意义。因此,在 SAH 后及时对 S100B 蛋白、GFAP 的表达进行干预,则对 SAH 后神经系统损伤的恢复有重要的影响。但其具体作用机制仍有待进一步研究。

参考文献

- [1] 董强,刘鸣,浦传强.中国蛛网膜下腔出血诊治指南 2015[J].中华神经科杂志,2016,49(3):182-191.
- [2] Brathwaite S,Macdonald RL. Current management of delayed cerebral ischemia:update from results of recent clinical trials[J]. Transl Stroke Res,2014,5(2):207-226.
- [3] Hayes RL,Mondello S,Wang K. Glial fibrillary acidic protein:a promising biomarker in pediatric brain injury[J]. Pediatr Crit Care Med,2011,12(5):603-604.
- [4] 张海波.血栓通注射液辅助治疗缺血性脑卒中疗效观察[J].现代中西医结合杂志,2013,22(5):497-498.
- [5] 姬莉,沙瑞娟,刘夕珍,等.血栓通注射液联合依达拉奉治疗急性脑梗死疗效观察[J].中西医结合心脑血管病杂志,2014,12(3):377-379.
- [6] 田玲.血液动力学的改善与眼底病治疗的关系研究[J].中国医药指南,2012,10(15):544-545.
- [7] 肖中,李九可.38 例眼底病患者的中西医结合治疗研究[J].中国现代医生,2011,49(36):97-98.

- [4] Zhang P,Zhang Q,Pu H,et al. Very early-initiated physical rehabilitation protects against ischemic brain injury[J]. Front Biosci(Elite Ed),2012,4:2476-2489.
- [5] Undén J,Strandberg K,Malm J,et al. Explorative investigation of biomarkers of brain damage and coagulation system activation in clinical stroke differentiation[J]. J Neurol,2009,256(1):72-77.
- [6] Nagatomo K,Suga S,Sajtoh M,at al. Dopamine D1 Receptor Immunoreactivity on Fine Processes of GFAP-Positive Astrocytes in the Substantia Nigra Pars Reticulata of Adult Mouse[J]. Front Neuroanat,2017,11(3):1-11.
- [7] Chong ZZ. S100B raises the alert in subarachnoid hemorrhage[J]. Rev Neurosci,2016,27(7):745-759.
- [8] Unden J,Romner B. Can low serum levels of S100B predict normal CT findings after minor head injury in adults?:an evidence-based review and meta-analysis[J]. J Head Trauma Rehabil,2010,25(4):228-240.
- [9] Bouvier D. Interest of S100B protein blood level determination in severe or moderate head injury[J]. Ann Biol Clin,2013,71(2):145-150.
- [10] Kellermann I,Kleindienst A,Hore N,et al. Early CSF and Serum S100B Concentrations for Outcome Prediction in Traumatic Brain Injury and Subarachnoid Hemorrhage[J]. Clin Neurol Neurosurg,2016,145:79-83.
- [11] Lai PM,Du R. Association between S100B Levels and Long-Term Outcome after Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: Systematic Review and Pooled Analysis[J]. PLoS One,2016,11(3):e0151853.
- [12] Jung CS,Lange B,Zimmermann M,et al. CSF and Serum Biomarkers Focusing on Cerebral Vasospasm and Ischemia after Subarachnoid Hemorrhage[J]. Stroke Res Treat,2013,11(3):560305.
- [13] Connolly ES,Rabinstein AA,Carhuapoma JR et al. Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a rhage;a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/american Stroke Association[J]. Stroke,2012,43:1711-1737.

(收稿日期:2017-03-29 修回日期:2017-06-18)

(上接第 3060 页)

- [12] 高新晓,辛晨,张勤奕,等.眼缺血综合征的治疗现状与进展[J].中华眼底病杂志,2013,29(3):327-329.
- [13] 蔡峻,刘子彬,许丹丹,等.复方樟柳碱联合葛根素注射液治疗眼底缺血性疾病的疗效[J].国际眼科杂志,2012,12(3):556-557.
- [14] 李世敏,何润西,周荣.血栓通联合复方樟柳碱治疗视网膜静脉阻塞疗效观察及对血液流变学的影响[J].海南医学院学报,2014,20(1):129-131.

(收稿日期:2017-02-16 修回日期:2017-04-24)