

· 论 著 · DOI:10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2019. 09. 022

血清 S100B 蛋白和 NSE 在新生儿感染性脑损伤中的诊断价值

刘 梅^{1,2}, 王凤超¹, 梅传忠^{2△}, 朱安友^{1▲}

(1. 蚌埠医学院第一附属医院检验科, 安徽蚌埠 233004; 2. 蚌埠医学院医学检验系, 安徽蚌埠 233030)

摘 要:目的 评价血清 S100B 蛋白和神经元特异性烯醇化酶(NSE)在新生儿感染性脑损伤中的诊断价值。方法 选择 2017 年 3 月至 2018 年 3 月蚌埠医学院第一附属医院新生儿重症监护病房(NICU)收治并确诊为感染性脑损伤的足月新生儿 65 例作为观察组;并选择同期住院患有感染性疾病而无脑损伤的足月新生儿 27 例作为对照组。利用电化学发光法检测两组血清 S100B 蛋白和 NSE 水平;绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析 S100B 蛋白、NSE 及二者联合检测诊断新生儿感染性脑损伤 ROC 曲线下面积、灵敏度和特异度;并分析观察组 S100B 蛋白、NSE 与炎症指标降钙素原(PCT)、超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)和白细胞(WBC)的相关性。结果 观察组血清 S100B 蛋白和 NSE 水平均显著高于对照组($P<0.05$)。血清 S100B 检测诊断新生儿感染性脑损伤的最佳临界值、灵敏度和特异度分别为 418 ng/L、81.5%和 92.6%,血清 NSE 检测的最佳临界值、灵敏度和特异度分别为 16.54 μ g/L、56.9%和 96.3%,二者联合检测的灵敏度和特异度分别为 87.7%、96.3%。血清 S100B、NSE 检测 ROC 曲线下面积分别为 0.896 和 0.769,二者联合检测 ROC 曲线下面积为 0.953。S100B 蛋白检测 ROC 曲线下面积大于 NSE 检测($Z=2.147, P<0.05$),二者联合检测 ROC 曲线下面积大于 S100B ($Z=2.43, P<0.05$)和 NSE 检测($Z=4.008, P<0.05$)。观察组血清 S100B 蛋白、NSE 水平与 PCT、hs-CRP、WBC 之间均无相关性($P>0.05$)。结论 血清 S100B 蛋白和 NSE 均可作为新生儿感染性脑损伤标志物, S100B 蛋白诊断价值优于 NSE,二者联合检测诊断价值优于单个标志物检测。

关键词:新生儿; 感染; 脑损伤; S100B; 神经元特异性烯醇化酶

中图法分类号:R446.6

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2019)09-1232-04

The diagnostic value of serum S100B protein and neurone specific enolase in neonatal infectious brain injury

LIU Mei^{1,2}, WANG Fengchao¹, MEI Chuanzhong^{2△}, ZHU Anyou^{1▲}

(1. Department of Clinical Laboratory, the First Affiliated Hospital of Bengbu Medical College, Bengbu, Anhui 233004, China; 2. Department of Laboratory Medicine, Bengbu Medical College, Bengbu, Anhui 233030, China)

Abstract: Objective To evaluate the diagnostic value of serum S100B protein and neurone specific enolase (NSE) in neonatal infectious brain injury. **Methods** A total of 65 full-term neonates definitely diagnosed infectious brain injury in neonatal intensive care unit (NICU) of the First Affiliated Hospital of Bengbu Medical College from Mar 2017 to Mar 2018 were selected as observation group and 27 full-term neonates diagnosed infectious diseases without brain injury in the same period were selected as control group. The levels of serum S100B protein and NSE were measured with electro-chemiluminescence immunoassay. The ROC curves were drawn and calculating the sensitivity, specificity of detection and the area under the ROC curve. Correlation of serum S100B protein, NSE with procalcitonin (PCT), hypersensitive C reactive protein (hs-CRP) and white blood cell (WBC) were analyzed. **Results** The levels of serum S100B protein and NSE in observation group were significantly higher than those in control group ($P<0.05$). The best threshold value, sensitivity, specificity of serum S100B protein detection for diagnosis of neonatal infectious brain injury were 418 ng/L, 81.5%, 92.6%. The best threshold value, sensitivity, specificity of diagnosis of serum NSE detection were 16.54 μ g/L, 56.9%, 96.3%. The area under the ROC curve of serum S100B protein and NSE detection were 0.896 and 0.769, respectively. The area under the ROC curve of combination of serum S100B and NSE detection was 0.953. Furthermore, the area under the ROC curve of serum S100B protein detection was significantly larger than that of NSE detection ($Z=2.147, P<0.05$), and the area under the ROC curve of combination of serum S100B and NSE detection was significantly larger than that of serum S100B detection ($Z=2.43,$

作者简介:刘梅,女,在读硕士,主要从事临床医学检验方面的研究。 △ 通信作者, E-mail: meichzh@sina.com; ▲ 共同通信作者, E-mail: anyou1968@163.com

$P<0.05$) and that of serum NSE detection ($Z=4.008, P<0.05$). No correlation was found between the S100B protein, NSE and the PCT, hs-CRP, WBC in observation group ($P>0.05$). **Conclusion** S100B Protein and NSE could be as markers of neonatal infectious brain injury, and the diagnostic value of serum S100B protein is better than that of serum NSE, and the diagnostic value of the combination detection is better than that of single marker detection.

Key words: neonate; infection; brain injury; S100B; neurone specific enolase

新生儿感染性脑损伤是细菌、病毒和真菌等病原体引起的新生儿感染及炎性反应而导致的脑损伤。早期以不同程度的脑水肿为特征,轻者病情可恢复,严重脑损伤患儿不良预后增加,可发生智力发育指数异常,脑性瘫痪和癫痫等神经系统后遗症^[1]。因此,早期诊断和干预在临床上具有十分重要意义。本研究通过检测感染性脑损伤患儿血清 S100B 蛋白和神经特异性烯醇化酶(NSE)水平,并结合患儿血清降钙素原(PCT)、超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)和白细胞(WBC)计数 3 个炎症指标水平,探讨 S100B 蛋白和 NSE 对新生儿感染性脑损伤的诊断价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2017 年 3 月至 2018 年 3 月蚌埠医学院第一附属医院新生儿重症监护病房(NICU)收治并确诊为感染性脑损伤的足月新生儿 65 例作为观察组,其中男 38 例,女 27 例。另选择同期住院患有感染性疾病而无脑损伤的足月新生儿 27 例为对照组,其中男 16 例,女 11 例。新生儿感染诊断具备下述检查中任意 2 项以上:(1)日龄 ≤ 3 d 者 $WBC>25\times 10^9/L$,日龄 >3 d 者 $WBC>20\times 10^9/L$ 或 $WBC<5\times 10^9/L$;(2)杆状核细胞/中性粒细胞 >0.16 ;(3)C 反应蛋白 >8 mg/L;(4)PCT >0.5 $\mu g/L$,或者依据《实用新生儿学》(第 4 版)和《儿科学》(第 8 版)相关标准明确诊断为败血症和肺炎等感染性疾病的新生儿。新生儿脑损伤诊断标准是具有典型的临床表现并经颅脑 CT 检查确诊。排除标准:(1)明确诊断的其他类型脑损伤,如缺氧缺血性脑病、胆红素脑病和低血糖脑损伤等,或伴有除感染性疾病外其他高危因素的脑损伤患儿;(2)孕周 <34 周早产儿,多胎儿和低体质量脑损伤患儿;(3)神经系统发育异常或有系统性先天代谢疾病患儿。两组新生儿日龄均小于 7 d,胎龄和体质量比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。本研究得到本院医学伦理委员会审查批准,并征得研究对象家属知情同意。

1.2 方法 两组新生儿均在入院后第 2 天采集外周静脉血做 S100B 蛋白、NSE、PCT、hs-CRP 及血常规检测。S100B 蛋白和 NSE 均采用电化学发光法检测,仪器为罗氏 Cobas e601 型全自动电化学发光免疫分析仪。PCT 采用免疫荧光层析法检测,仪器为 FS203 免疫荧光干式定量检测仪;hs-CRP 采用免疫

透射比浊法检测,仪器为 AU-5400 全自动化学分析仪;WBC 计数采用 Sysmex XE-5000 全自动血液分析仪测定。试剂均为仪器配套试剂,严格按照操作规程进行操作。头颅 CT 检查一般在入院后 3 d 内进行。

1.3 统计学处理 采用 SPSS19.0 软件进行数据统计分析,计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,两组间比较采用 Mann-Whitney U 检验;相关性分析采用 Spearman 相关分析;利用 Med Calc 软件绘制 ROC 曲线,采用 Z 检验,通过 Logistic 回归拟合联合预测因子。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组血清 S100B 蛋白和 NSE 水平的比较 与对照组新生儿比较,观察组血清 S100B 蛋白和 NSE 水平均明显升高,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

表 1 2 组新生儿血清中 S100B 蛋白和 NSE 水平比较 [$M(P_{25}, P_{75})$]			
组别	<i>n</i>	S100B(ng/L)	NSE($\mu g/L$)
对照组	27	340.00(246.00,386.00)	12.49(9.31,15.03)
观察组	65	686.00(479.00,941.00)	19.22(12.67,29.90)
<i>Z</i>		-5.955	-4.051
<i>P</i>		0.000	0.000

2.2 ROC 曲线评价血清 S100B 蛋白和 NSE 对新生儿感染性脑损伤的诊断价值 血清 S100B 蛋白检测对新生儿感染性脑损伤诊断的最佳临界值、灵敏度和特异度分别为 418 ng/L、81.5%和 92.6%;血清 NSE 检测诊断的最佳临界值、灵敏度和特异度分别为 16.54 $\mu g/L$ 、56.9%和 96.3%;二者联合检测诊断的灵敏度和特异度分别为 87.7%、96.3%。血清 S100B 蛋白、NSE 检测的 ROC 曲线下面积分别为 0.896 和 0.769,二者联合检测的 ROC 曲线下面积为 0.953;S100B 蛋白检测的 ROC 曲线下面积大于 NSE 检测($Z=2.147, P<0.05$),二者联合检测的 ROC 曲线下面积大于单项 S100B 蛋白($Z=2.43, P<0.05$)和 NSE 检测($Z=4.008, P<0.05$),见图 1,表 2。

2.3 观察组血清 S100B 蛋白、NSE 水平与 PCT、hs-CRP 和 WBC 的相关分析 Spearman 相关性分析结果显示,观察组血清 S100B 蛋白、NSE 水平与炎症指标 PCT、hs-CRP 和 WBC 之间均无相关性($P>$

0.05),见表 3。

表 2 血清 S100B 蛋白、NSE 及联合检测在新生儿感染性脑损伤中的诊断价值

项目	最佳临界值	灵敏度 (%)	特异度 (%)	AUC	95%CI
S100B 蛋白	418 ng/L	81.5	92.6	0.896	0.815~0.950
NSE	16.54 μg/L	56.9	96.3	0.769	0.670~0.851
联合检测		87.7	96.3	0.953	0.888~0.986

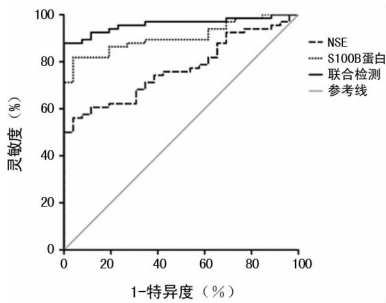


图 1 血清 S100B 蛋白和 NSE 诊断新生儿感染性脑损伤的 ROC 曲线

表 3 观察组血清 S100B 蛋白、NSE 水平与 PCT、hs-CRP 和 WBC 之间的相关分析

指标	S100B 蛋白		NSE	
	r	P	r	P
PCT	0.144	0.253	0.210	0.093
hs-CRP	0.224	0.073	0.122	0.333
WBC	0.109	0.387	0.147	0.244

3 讨 论

感染是新生儿期常见病症,由感染引起的新生儿脑损伤发生率约为 10%。如何判断早期新生儿感染性脑损伤并予以相应临床干预,对于减轻神经系统后遗症有着重要意义。S100B 蛋白和 NSE 是脑损伤检测常用指标^[2]。

S100B 蛋白主要是由神经星形胶质细胞合成的一种酸性钙结合蛋白,为脑内特异蛋白。当星形胶质细胞损伤时,细胞质中 S100B 蛋白释放入脑脊液中,在血脑屏障发育不够成熟或受损的情况下,脑脊液中 S100B 蛋白可进入血液中,导致血液中 S100B 蛋白升高;S100B 蛋白生物半衰期约为 2 h,其敏感性较高,具有早期诊断和病情监测价值^[3]。NSE 是一种糖酵解酶,主要存在于神经元细胞胞质中,是神经元损伤特异性标志物,其水平可以反映脑损伤的严重程度^[4]。目前研究显示,外周血 S100B 蛋白和 NSE 在脑创伤^[5]、脑出血^[6]和脑梗死^[7]等所致脑组织损伤发生时会同明显升高;在新生儿疾病中,研究较多的是缺氧缺血性脑病^[8-9]、胆红素脑病^[10]和低血糖脑损伤^[11]与 S100B 蛋白、NSE 的关系,但在感染性脑损伤中的

研究较少。

本研究结果显示,观察组血清 S100B 蛋白和 NSE 水平均显著高于对照组,说明 S100B 蛋白和 NSE 均可作为新生儿感染性脑损伤标志物。血清 S100B 蛋白检测诊断新生儿感染性脑损伤的灵敏度和特异度分别为 81.5%、92.6%,血清 NSE 检测的灵敏度和特异度分别为 56.9%、96.3%,二者联合检测诊断的灵敏度和特异度分别为 87.7%、96.3%;说明血清 S100B 检测敏感性高于 NSE,二者联合检测诊断的灵敏度和特异度最高。进一步分析它们的 ROC 曲线下面积发现,S100B 蛋白检测 ROC 曲线下面积大于 NSE 检测,二者联合检测 ROC 曲线下面积大于 S100B 蛋白和 NSE 检测;提示 S100B 蛋白诊断价值优于 NSE,二者联合检测诊断价值优于单个标志物检测;这与 YAO 等^[12]在成人脓毒血症脑病的研究结果基本一致。S100B 蛋白对感染性脑损伤的诊断价值优于 NSE,可能与脑组织中星形胶质细胞更易被感染因子如 LPS 或炎症因子损害有关^[13]。

PCT、hs-CRP 和 WBC 是诊断新生儿感染的常用指标^[14-15]。PCT 主要由甲状腺 C 细胞分泌产生,是降钙素的前体激素;新生儿感染时血清 PCT 水平显著升高,细菌感染新生儿的血清 PCT 水平又显著高于病毒感染的新生儿。hs-CRP 是一类非特异性急性时相反应蛋白,对于感染缺乏特异性,在病毒感染和细菌感染同样升高。而且,血清 PCT 和 hs-CRP 水平与患儿感染严重程度相关。WBC 计数是临床鉴别感染的常用指标之一,但病毒感染及部分重症细菌感染新生儿的 WBC 计数常表现正常或减少。研究资料表明,新生儿感染程度的轻重与脑损伤发生率有关,重度感染时,脑损伤发生率更高^[1]。本文结果显示,新生儿感染性脑损伤组血清 S100B 蛋白、NSE 水平与 PCT、hs-CRP 和 WBC 之间均无显著相关性,提示这些炎症指标对感染性脑损伤诊断价值是有限的。

综上所述,本研究证实血清 S100B 蛋白和 NSE 可以作为新生儿感染性脑损伤的生物标志物,S100B 的诊断价值优于 NSE,二者联合检测诊断价值优于单个标志物检测。早期监测感染新生儿外周血 S100B 蛋白和 NSE,并结合临床表现对早期发现新生儿感染导致的脑损伤有重要意义。

参考文献

[1] 杨旭锦,周丛乐,汤泽中,等.新生儿感染性疾病与脑损伤的关系[J].中华围产医学杂志,2012,15(1):20-24.

[2] 麦惠妍,王斌,陈衍晨,等.生物标记物对脑损伤患儿早期诊断及监测价值的研究进展[J].现代生物医学进展,2017,17(27):5376-5379.

(下转第 1239 页)

- ectal cancer risk; a population-based, case-control study [J]. *Ann Intern Med*, 2015, 163(5):347-355.
- [8] LIAO X, LOCHHEAD P, NISHIHARA R, et al. Aspirin Use, Tumor PIK3CA mutation, and colorectal-cancer survival[J]. *N Engl J Med*, 2012, 367(17):1596-1606.
- [9] BAINS S J, MAHIC M, MYKLEBUST T A, et al. Aspirin as secondary prevention in patients with colorectal cancer: an unselected population-based study [J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(21):2501-2508.
- [10] GOHC H, LEONG W Q, CHEW M H, et al. Post-operative aspirin use and colorectal cancer-specific survival in patients with stage I - III colorectal cancer[J]. *Anticancer Res*, 2014, 34(12):7407-7414.
- [11] BASTIAANNET E, SAMPIERI K, DEKKERS O M, et al. Use of aspirin postdiagnosis improves survival for colon cancer patients[J]. *BJC*, 2012, 106(9):1564-1570.
- [12] CHAN A T, OGINO S, FUCHS C S, et al. Aspirin use and survival after diagnosis of colorectal cancer[J]. *JAMA*, 2009, 302(6):649-658.
- [13] LI P, WU H, ZHANG H, et al. Aspirin use after diagnosis but not prediagnosis improves established colorectal cancer survival; a meta-analysis [J]. *Gut*, 2015, 64(9):1419-1425.
- [14] MCCOWAN C, MUNRO A J, DONNAN P T, et al. Use of aspirin post-diagnosis in a cohort of patients with colorectal cancer and its association with all-cause and colorectal cancer specific mortality[J]. *Eur J Cancer*, 2013, 49(5):1049-1057.
- [15] NG K, MEYERHARDT J A, CHAN A T, et al. Aspirin and COX-2 inhibitor use in patients with stage III colon cancer[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2015, 107(1):345-349.
- [16] JAFFER A, THOMAS A D, JAMES A H, et al. NCCN clinical practice guidelines in oncology: rectal cancer (version 2. 2009)[J]. *JNCCN*, 2003, 1(1):28-39.
- [17] 郭旭飞, 倪秉强, 陈日新, 等. 阿司匹林作为直肠癌新辅助放疗化疗辅助用药的临床研究[J]. *检验医学与临床*, 2018, 15(12):1796-1799.
- [18] RESTIVO A, COCCO I M, GIUSEPPE C, et al. Aspirin as a neoadjuvant agent during preoperative chemoradiation for rectal cancer [J]. *Br J Cancer*, 2015, 113(8):1133-1139.
- [19] HARDIE C, JUNG Y, JAMESON M. Effect of statin and aspirin use on toxicity and pathological complete response rate of neo-adjuvant chemoradiation for rectal cancer[J]. *Asia Pac J Clin Oncol*, 2016, 12(2):167-173.
- [20] MORRIS Z S, SAHA S, MAGNUSON W J, et al. Increased tumor response to neoadjuvant therapy among rectal cancer patients taking angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor blockers [J]. *Cancer*, 2016, 122(16):2487-2495.
- [21] CAI H, ZHANG G, WANG Z, et al. Relationship between the use of statins and patient survival in colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis [J]. *PLoS One*, 2015, 10(6):e0126944.

(收稿日期:2018-10-19 修回日期:2019-02-18)

(上接第 1234 页)

- [3] 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.
- [4] THELIN E P, JEPPSSON E, FROSTELL A, et al. Utility of neuron-specific enolase in traumatic brain injury; relations to S100B levels, outcome, and extracranial injury severity[J]. *Critical Care*, 2016, 20(1):285-289.
- [5] 陈锦景, 张旸, 朱春然, 等. 血清 S100B 和 NSE 联合检测对颅脑损伤患者预后判断的价值[J]. *现代医学*, 2016, 44(11):1602-1604.
- [6] 陈苏, 高翠红. S100B 联合 NSE 检测对脑出血诊断的 ROC 曲线分析[J]. *山西医科大学学报*, 2018, 49(7):856-858.
- [7] 汤菲, 安黎云, 贾志然. 动态观察急性脑梗死患者血清 S100B 蛋白的表达与神经功能缺损程度的关系[J]. *检验医学与临床*, 2014, 11(16):2216-2217.
- [8] 王石, 李智超. 血清 S100B 蛋白和神经元特异性烯醇化酶在缺氧缺血性脑病诊断与预后判断中的价值[J]. *中国儿童保健杂志*, 2015, 23(1):90-92.
- [9] 曾祥士, 何柳芳. 血清 S100B 蛋白和神经元特异性烯醇化酶在新生儿缺氧缺血性脑病早期诊断中的应用价值[J]. *安徽医学*, 2015, 36(10):1187-1189.
- [10] 赵宏, 金瑄. S100B 蛋白和血清 NSE 在新生儿胆红素脑损伤早期诊断中的意义[J]. *湖南师范大学学报(医学版)*, 2014, 19(3):67-69.
- [11] 臧丽娇, 仇杰, 庄根苗, 等. 血清 S100B 蛋白、神经元特异性烯醇化酶与新生儿低血糖脑损伤的相关性[J]. *山东大学学报(医学版)*, 2016, 54(4):51-54.
- [12] YAO B, ZHANG L N, AI Y H, et al. Serum S100 beta is a Better Biomarker than Neuron-Specific Enolase for Sepsis-Associated Encephalopathy and Determining Its Prognosis: A Prospective and Observational Study[J]. *Neurochem Res*, 2014, 39(7):1263-1269.
- [13] SHERWIN C, FERN R. Acute lipopolysaccharide-mediated injury in neonatal white matter glia: Role of TNF-alpha, IL-1beta, and Calcium [J]. *J Immunol*, 2005, 175(1):155-161.
- [14] 邵民坤, 周燕, 杜坤, 等. 炎症指标联合检测在鉴别诊断新生儿感染中的临床评价[J]. *中华医院感染学杂志*, 2016, 26(7):1639-1641.
- [15] LIU S W, HOU Y X, CUI H L. Clinical values of the early detection of serum procalcitonin, C-reactive protein and white blood cells for neonates with infectious diseases [J]. *Pak J Med Sci*, 2017, 32(6):1326-1329.

(收稿日期:2018-09-16 修回日期:2019-01-08)