

· 论 著 · DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2020.20.007

中枢神经系统性白血病患者血清 S100-β 蛋白和 CRP 水平及临床意义*

钟敏仙

广东省佛山市中医院, 广东佛山 528000

摘要:目的 探讨中枢神经特异性蛋白(S100-β 蛋白)和 C 反应蛋白(CRP)在中枢神经系统性白血病(CNSL)患者血清中的水平及临床意义。**方法** 选取于该院肿瘤内科就诊的 50 例 CNSL 患者纳入观察组,另选取同期于该院就诊的 50 例急性性白血病患者无中枢神经系统损害患者纳入对照组,采集两组空腹静脉血 4 mL,采用双抗体夹心法检测血清 S100-β 蛋白水平,采用胶乳增强免疫比浊法检测血清 CRP 水平。比较两组治疗前血清 S100-β 蛋白及 CRP 水平;比较 CNSL 患者治疗前后血清 S100-β 蛋白及 CRP 水平;分析 CNSL 患者治疗后缓解者与未缓解者血清 S100-β 蛋白及 CRP 水平变化;绘制受试者工作特征(ROC)曲线,分析血清 S100-β 蛋白及 CRP 诊断 CNSL 的临床价值。**结果** 与对照组比较,观察组患者治疗前血清 S100-β 蛋白及 CRP 水平明显升高,差异均有统计学意义($P<0.05$)。治疗后 1 个月,CNSL 患者血清 S100-β 蛋白及 CRP 水平明显低于治疗前,差异均有统计学意义($P<0.05$)。治疗后,缓解组血清 S100-β 蛋白及 CRP 水平明显低于未缓解组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。ROC 曲线分析显示,S100-β 蛋白诊断 CNSL 的曲线下面积(AUC)为 0.903 (95%CI:0.603~0.927, $P<0.05$),约登指数为 0.847 7,灵敏度为 93.42%,特异度为 91.35%;CRP 诊断 CNSL 的 AUC 为 0.857(95%CI:0.579~0.887, $P<0.05$),约登指数为 0.795 5,灵敏度为 89.36%,特异度为 90.19%。**结论** S100-β 蛋白和 CRP 在 CNSL 患者血清中呈高表达,可作为 CNSL 患者临床诊断及预后评估的有效指标。

关键词:中枢神经系统性白血病; 中枢神经特异性蛋白; C 反应蛋白

中图法分类号:R446.1

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2020)20-2937-04

Expression levels and clinical significance of S100-β protein and C-reactive protein in serum of patients with central nervous system leukemia*

ZHONG Minxian

Foshan Municipal Hospital of Traditional Chinese Medicine, Foshan, Guangdong 528000, China

Abstract: Objective To investigate the expression levels and clinical significance of central nervous system (CNS)-specific protein (S100-β protein) and C-reactive protein (CRP) in the serum of the patients with CNS leukemia(CNSL). **Methods** Fifty patients with CNSL treated in the oncology department of the Foshan Municipal Hospital of Traditional Chinese Medicine were selected as the observation group. Contemporaneous other 50 patients with acute leukemia without CNS damage treated in this hospital were selected as the control group. 4 mL of fasting venous blood was collected from the two groups, the serum S100-β protein level was detected by adopting the double antibody sandwich method, and the serum CRP level was detected by adopting the latex-enhanced immune turbidimetric method. The S100-β protein and CRP levels were compared between the two groups before treatment. The serum S100-β protein and CRP levels in CNSL patients before and after treatment were compared. The changes of serum S100-β protein and CRP levels after treatment in the remission patients and non-remission patients in the CNSL patients were analyzed. The receiver operating characteristic (ROC) curve was drawn. Then the clinical value of serum S100-β protein and CRP for diagnosing CNSL was analyzed. **Results** Compared with the control group, the expression levels of serum S100-β protein and CRP in the observation group were significantly increased before treatment, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). After 1-month treatment, the levels of serum S100-β protein and CRP in CNSL patients were significantly lower than those before treatment, and the differences were statistically significant

* 基金项目:广东省佛山市卫生健康局医学科研项目(20200275)。

作者简介:钟敏仙,女,主管技师,主要从事临床生化、免疫检验方面的研究。

($P<0.05$). After treatment, the levels of serum S100- β protein and CRP in the remission group were significantly lower than those in the non-remission group, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). The ROC curve analysis showed that the area under the curve (AUC) of S100- β protein for diagnosing CNSL was 0.903 (95% CI: 0.603–0.927, $P<0.05$), the Jordan index was 0.847 7, the sensitivity was 93.42%, and the specificity was 91.35%. AUC of CRP for diagnosing CNSL was 0.857 (95% CI: 0.579–0.887, $P<0.05$), the Jordan index was 0.795 5, the sensitivity was 89.36%, and the specificity was 90.19%.

Conclusion S100- β protein and CRP are highly expressed in the serum of CNSL patients, which can be used the effective indicators for clinical diagnosis and prognosis evaluation of CNSL patients.

Key words: central nervous system leukemia; central system nervous-specific protein; C-reactive protein

中枢神经系统性白血病(CNSL)为急性白血病的严重并发症,是由于白血病细胞浸润至脑膜或脑实质而引起,主要临床表现为恶心呕吐、头疼、视力障碍、昏迷、抽搐等症状,可发生于急性白血病的各个阶段。由于常用化疗药物难以透过血脑屏障,CNSL成为急性白血病治疗的难点^[1]。中枢神经特异性蛋白(S100- β 蛋白)为脑内活化的胶质细胞分泌的一种酸性钙结合蛋白,其在中枢神经系统中主要影响神经胶质细胞的生长、繁殖和分化。当机体中S100- β 蛋白过量时,可加速神经系统炎症恶化,致使神经系统功能紊乱。C反应蛋白(CRP)为一种由肝细胞合成的急性时相反应蛋白,其表达水平不受放疗、化疗及糖皮质激素治疗的影响。既往研究显示,S100- β 蛋白与脑血管疾病、中枢神经系统感染等神经精神系统疾病有关^[2],但临床对于S100- β 蛋白与CNSL关系的研究报道较少,因此,本研究分析了CNSL患者血清S100- β 蛋白及CRP的表达水平,旨在为急性白血病的临床诊疗提供参考,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取于本院肿瘤内科就诊的 50 例

CNSL 患者纳入观察组。纳入标准:(1)年龄 21~50 岁;(2)符合原始细胞占全部骨髓有核细胞 $\geq 30\%$ (FBA 分型标准)或 $\geq 20\%$ (WHO 分型标准)^[3];(3)均为初诊病例。排除标准:(1)恶性黑色素瘤、脑膜瘤等患者;(2)心血管疾病者;(3)既往有神经系统疾病史者;(4)其他原因引起的脑细胞损伤者;(5)神经系统器质性疾病者。观察组中男 27 例,女 23 例;平均年龄(41.83 $\pm$ 5.19)岁;急性淋巴细胞白血病 29 例,急性早幼粒细胞白血病 9 例,急性单核细胞白血病 8 例,急性粒细胞白血病 4 例。另选取同期于本院就诊的 50 例急性白血病无中枢神经系统损害患者纳入对照组,其中男 29 例,女 21 例;平均年龄(40.35 $\pm$ 4.83)岁;急性淋巴细胞白血病 24 例,急性早幼粒细胞白血病 13 例,急性单核细胞白血病 7 例,急性粒细胞白血病 6 例。两组患者性别、年龄、空腹血糖、三酰甘油、天门冬氨酸氨基转移酶、丙氨酸氨基转移酶、血清尿素、白细胞计数、血小板计数、血红蛋白及血清肌酐水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究通过本院伦理委员会审批,所有患者及家属均知情同意。见表 1。

表 1 两组一般资料比较($\bar{x}\pm s$)

指标	观察组($n=50$)	对照组($n=50$)	t	P
空腹血糖(mmol/L)	5.17 $\pm$ 0.64	4.95 $\pm$ 0.78	1.542	0.127
三酰甘油(mmol/L)	1.39 $\pm$ 0.22	1.37 $\pm$ 0.46	0.277	0.782
白细胞计数($\times 10^9/L$)	4.53 $\pm$ 0.31	4.67 $\pm$ 0.79	1.167	0.248
血小板计数($\times 10^9/L$)	91.63 $\pm$ 9.47	93.02 $\pm$ 11.16	0.672	0.504
血红蛋白(g/L)	109.34 $\pm$ 7.82	106.53 $\pm$ 8.94	1.673	0.098
天门冬氨酸氨基转移酶(IU/L)	34.19 $\pm$ 5.61	33.76 $\pm$ 5.49	0.387	0.699
丙氨酸氨基转移酶(IU/L)	35.84 $\pm$ 6.92	36.53 $\pm$ 7.08	0.493	0.623
血清尿素(mmol/L)	4.46 $\pm$ 0.96	4.13 $\pm$ 0.87	1.801	0.075
血清肌酐(μ mol/L)	107.54 $\pm$ 4.92	106.21 $\pm$ 5.95	1.218	0.226

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 CNSL 患者给予化疗+鞘内注射

治疗。采用替尼泊苷联合中剂量阿糖胞苷的化疗方案,100~150 mg 替尼泊苷静脉滴注 3 d,5~10 g 阿糖胞苷静脉滴注 3 d,每 12 小时 1 次。在全身化疗的同时给予鞘内药物治疗,隔日 1 次,注射药物为 5 mg 地塞米松+10 mg 氨甲蝶呤,患者脑脊液压力、血液生化指标等恢复正常后,鞘内注射每周 2 次,共注射 6~8 次。对照组采用急性白血病房常规治疗方案。

1.2.2 检测方法 采集两组患者晨起空腹肘静脉血 4 mL,血液标本于入院 24 h 内及治疗后 1 个月采集。血液标本经离心处理(离心力 1 510×g,15 min)后,取上清液置于-80 ℃冰箱中保存待检。采用固相免疫层析技术,利用双抗体夹心法检测血清 S100-β 蛋白水平。全自动化学发光免疫分析仪(型号:CF10)及配套试剂盒均购于武汉明德生物科技股份有限公司。采用胶乳增强免疫比浊法检测血清 CRP 水平,全自动生化分析仪(型号:AU5400)购于日本奥林巴斯公司,试剂购于上海盈科医学生物科技有限公司。均严格按照试剂盒说明书进行操作,在血液标本的生化检验过程中进行严格的质量控制。

1.3 观察指标 (1)比较观察组和对照组血清 S100-β 蛋白及 CRP 水平;(2)分析 CNSL 患者治疗前后血清 S100-β 蛋白及 CRP 水平;(3)记录 CNSL 患者治疗后缓解者(缓解组)与未缓解者(未缓解组)血清 S100-β 蛋白及 CRP 水平变化;(4)绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 S100-β 蛋白及 CRP 诊断 CNSL 的临床价值。

1.4 统计学处理 采用 SPSS19.0 统计软件进行处理和分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验;计数资料以率或例数表示,组间比较采用 χ^2 检验;采用 ROC 曲线分析血清 S100-β 蛋白及 CRP 诊断 CNSL 的临床价值。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组治疗前血清 S100-β 蛋白及 CRP 水平比

较 与对照组比较,观察组患者治疗前血清 S100-β 蛋白及 CRP 水平明显升高,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 两组治疗前血清 S100-β 蛋白及 CRP 水平比较($\bar{x} \pm s$)			
组别	<i>n</i>	S100-β 蛋白(pg/mL)	CRP(mg/L)
观察组	50	81.22±13.59	17.53±4.12
对照组	50	74.51±9.16	12.87±2.65
<i>t</i>		2.895	6.727
<i>P</i>		0.005	<0.001

2.2 CNSL 患者治疗前后血清 S100-β 蛋白及 CRP 水平比较 治疗后 1 个月,CNSL 患者血清 S100-β 蛋白及 CRP 水平明显低于治疗前,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 CNSL 患者治疗前后血清 S100-β 蛋白及 CRP 水平比较($\bar{x} \pm s$)			
时间	<i>n</i>	S100-β 蛋白(pg/mL)	CRP(mg/L)
治疗前	50	81.22±13.59	17.53±4.12
治疗后	50	66.78±8.84	8.65±2.67
<i>t</i>		3.206	6.523
<i>P</i>		0.024	0.001

2.3 缓解组与未缓解组血清 S100-β 蛋白及 CRP 水平变化分析 经 1 个月的化疗及鞘内注射治疗后,50 例 CNSL 患者中 34 例缓解,16 例未缓解。缓解组血清 S100-β 蛋白及 CRP 水平明显低于未缓解组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。与治疗前比较,缓解组患者血清 S100-β 蛋白及 CRP 水平均明显降低($t = 7.898, 16.827, P < 0.05$),而未缓解组患者治疗前后血清 S100-β 蛋白及 CRP 水平差异无统计学意义($t = 0.251, 0.995, P > 0.05$)。见表 4。

表 4 缓解组与未缓解组血清 S100-β 蛋白及 CRP 水平变化分析($\bar{x} \pm s$)					
组别	<i>n</i>	S100-β 蛋白(pg/mL)		CRP(mg/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
缓解组	34	82.46±14.52	59.14±9.25 *	18.54±3.87	6.74±1.32 *
未缓解组	16	79.81±17.69	78.63±6.49	16.89±4.46	15.28±4.69
<i>t</i>		0.522	8.589	1.272	7.152
<i>P</i>		0.606	<0.001	0.215	<0.001

注:与同组治疗前比较,* $P < 0.05$ 。

2.4 ROC 曲线分析 S100-β 蛋白诊断 CNSL 的曲线下面积(AUC)为 0.903(95%CI:0.603~0.927, $P < 0.05$),约登指数为 0.847 7,灵敏度为 93.42%,

特异度为 91.35%;CRP 诊断 CNSL 的 AUC 为 0.857(95%CI:0.579~0.887, $P < 0.05$),约登指数为 0.795 5,灵敏度为 89.36%,特异度为 90.19%,见

图 1。

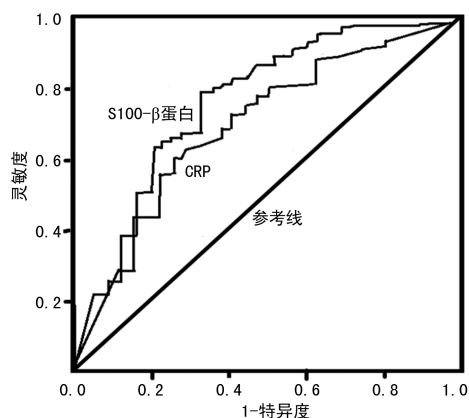


图 1 ROC 曲线分析

3 讨 论

S100- β 蛋白为神经胶质细胞激活的标志之一,是一种由脑内活化的胶质细胞分泌的酸性钙结合蛋白^[4]。既往研究显示,S100- β 蛋白与神经及精神系统疾病密切相关。CNSL 是由于白血病细胞浸润至脑膜或脑实质而引发的脑部损伤,导致富含 S100- β 蛋白的神经胶质细胞坏死、凋亡,S100- β 蛋白被大量释放至脑脊液中,因此血液中 S100- β 蛋白水平在脑损伤后呈升高趋势,S100- β 蛋白水平与脑损伤程度及预后紧密相关^[5]。CRP 可在炎症发生 48 h 内达峰值,且随病变消退而降至正常水平。杨柳等^[6] 研究报道,脑损伤新生儿外周血中 S100- β 蛋白水平升高,且 S100- β 蛋白水平与患儿脑损伤程度密切相关。

本研究发现,治疗前 CNSL 患者血清 S100- β 蛋白及 CRP 水平明显高于对照者,提示 S100- β 蛋白及 CRP 在 CNSL 患者血清中呈高表达,S100- β 蛋白及 CRP 或将成为 CNSL 临床诊断的评价指标。此外,本研究发现,治疗后 1 个月,CNSL 患者血清 S100- β 蛋白及 CRP 水平均明显低于治疗前。结果提示,监测 CNSL 患者血清 S100- β 蛋白及 CRP 水平对评估患者病情有重要作用。李惠芳等^[7] 研究发现,脑脊液中 S100- β 蛋白可用于评价脑组织损伤患者的病情严重程度。洪梅等^[8] 对 75 例急性白血病患者研究发现,CRP 在急性白血病患者血清中表达上调,经治疗后,病情缓解者血清 CRP 水平明显下降,提示 CRP 水平与急性白血病病情严重程度有关。

本研究显示,治疗后缓解组 CNSL 患者血清 S100- β 蛋白及 CRP 水平明显低于未缓解组($P < 0.05$),且缓解组 CNSL 患者血清 S100- β 蛋白及 CRP 水平均明显低于治疗前($P < 0.05$),而未缓解组 CNSL 患者治疗前后血清 S100- β 蛋白及 CRP 水平差异无统计学意义($P > 0.05$)。结果提示,观察血清 S100- β 蛋白及 CRP 水平的变化可作为 CNSL 临床诊断、疗效评估、预后判断的有效评价指标。ROC 曲线

分析结果显示,S100- β 蛋白诊断 CNSL 的 AUC 为 0.903(95%CI:0.603~0.927, $P < 0.05$),约登指数为 0.847 7,灵敏度为 93.42%,特异度为 91.35%;CRP 诊断 CNSL 的 AUC 为 0.857(95%CI:0.579~0.887, $P < 0.05$),约登指数为 0.795 5,灵敏度为 89.36%,特异度为 90.19%。结果提示,S100- β 蛋白和 CRP 诊断 CNSL 的灵敏度和特异度均较高,对 CNSL 的早期诊断具有重要意义。刘梁等^[9] 研究发现,S100- β 蛋白诊断早产儿脑损伤的灵敏度和特异度较高,动态监测 S100- β 蛋白水平变化对早产儿脑损伤的诊断具有指导意义。张宇晴等^[10] 研究报道,CRP 诊断淋巴细胞白血病的灵敏度和特异度较高,对治疗后疗效判定及预后评估具有较高的临床价值。以上研究结果与本研究结果基本一致。

综上所述,S100- β 蛋白和 CRP 在 CNSL 患者血清中呈高表达,可作为 CNSL 患者临床诊疗及预后评估的有效指标。

参考文献

- [1] 魏佳希,李凤,蒲泽宴,等.脑脊液乳酸脱氢酶及 β_2 -微球蛋白测定在中枢神经系统白血病中的应用价值[J].医药前沿,2017,7(11):34-35.
- [2] 惠姣洁,严正,梁锋鸣,等.血浆 BDNF、NSE 和 S100 β 的动态变化与 ICU 患者谵妄的关系[J].中华急诊医学杂志,2018,27(10):1132-1135.
- [3] 董作仁,杜行严.急性白血病的 WHO 最新分类诊断标准[J].中国全科医学,2004,7(8):559-561.
- [4] 凌迎春,周月琴,段迪,等.中枢神经特异蛋白对检测老年性痴呆的临床价值[J].检验医学,2017,32(11):1021-1023.
- [5] 谭毅菁,黄勤,戴伟良.中枢神经特异蛋白在中枢神经系统感染性疾病的临床应用[J].实用医技杂志,2017,24(7):751-752.
- [6] 杨柳,王颖洁,张莉,等.S100 β 蛋白在脑损伤中的作用及重组人红细胞生成素的干预机制研究[J].中国现代医学杂志,2019,29(5):23-28.
- [7] 李惠芳,刘庚.神经元特异性烯醇化酶及 S100 β 蛋白在颅内感染及脑组织损伤评估中的临床意义[J].四川医学,2017,38(3):335-337.
- [8] 洪梅,张宗娟.C 反应蛋白血清乳酸脱氢酶 β_2 微球蛋白检测对急性白血病患者治疗及预后评估的意义[J].山西医药杂志,2017,46(24):3057-3059.
- [9] 刘梁,王江涛,宋红,等.S100B 蛋白及神经元特异性烯醇化酶与早产儿脑损伤关联分析[J].社区医学杂志,2018,16(23):1720-1723.
- [10] 张宇晴,徐优慧,陈荣,等.应用 ROC 评价 LDH、BXTM、 β_2 -MG、CRP 和 D-D 指标在 NHL 骨髓浸润中的风险评估价值[J].重庆医学,2017,46(18):2486-2488.