

早产儿血清 S100B 蛋白与脑损伤的关系

谢利娟 李华君 朱建幸

(上海交通大学医学院附属新华医院儿科, 上海 200092)

[摘要] 目的 探讨血清 S100B 蛋白在早产儿脑损伤中的变化及意义。方法 47 名早产儿纳入本研究, 根据影像学 MRI 和头颅 B 超检查结果分为无脑损伤组(20 例)、非脑白质损伤组(14 例)和脑白质损伤组(13 例)。留取生后 < 24 h、72 h 及 7 d 的血清样本, 采用酶联免疫吸附测定法(ELISA)双抗体夹心法测定 S100B 蛋白水平。结果 脑白质损伤组和非脑白质损伤组出生后 24 h、72 h 及 7 d 血清 S100B 蛋白水平均明显高于无脑损伤组($P < 0.05$), 且脑白质损伤组血清 S100B 蛋白水平在各监测时间点明显高于非脑白质损伤组($P < 0.05$)。结论 脑损伤早产儿生后 7 d 内血清 S100B 蛋白水平增高, 提示血清 S100B 蛋白可以作为一种脑损伤的早期敏感标志物, 对于临床早产儿脑损伤特别是脑白质损伤的诊断更有意义。 [中国当代儿科杂志, 2012, 14(7): 485-488]

[关键词] 血清 S100B; 脑白质损伤; 早产儿
[中图分类号] R722.6 [文献标识码] A [文章编号] 1008-8830(2012)07-0485-04

Relationship between serum S100B protein level and brain damage in preterm infants

XIE Li-Juan, LI Hua-Jun, ZHU Jian-Xing. Department of Pediatrics, Xinhua Hospital of Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai 200092, China (Zhu J-X, Email: jxzh@ yahoo. cn)

Abstract: Objective To study changes of serum S100B protein level in preterm infants with brain damage and its role. **Methods** Forty-seven preterm infants were classified into 3 groups based on the results of brain ultrasound and MRI: brain white matter damage (WMD; $n = 13$), brain but not white matter damage (non-WMD; $n = 14$) and control (no brain damage; $n = 20$). Blood samples were collected within 24 hrs, 72 hrs and 7 days after birth. S100B protein level was measured using ELISA. **Results** Serum levels of S100B in the WMD and non-WMD groups were significantly higher than in the control group within 24 hours, 72 hours and 7 days after birth ($P < 0.05$). More increased serum S100B levels were observed in the WMD group compared with the non-WMD group ($P < 0.05$). **Conclusions** Serum S100B protein level increases in preterm infants with brain damage within 7 days after birth, suggesting that it may be used as an early sensitive marker for the diagnosis of brain damage, especially WMD. [Chin J Contemp Pediatr, 2012, 14(7): 485-488]

Key words: S100B protein; Brain white matter damage; Preterm infant

早产儿脑损伤是早产儿围产期常见疾病之一, 也是影响早产儿远期预后的重要因素。目前对早产儿脑损伤的诊断主要依靠影像学检查, 而头颅 B 超和 MRI 在诊断早产儿脑损伤方面均有一定的局限性及时限性。S100B 蛋白是一种神经胶质细胞特异性蛋白, 对颅脑损伤具有高度的敏感性和特异性, 也是现有各项评判脑损伤生化指标中最能反映脑损伤程度和预后的特异性蛋白。然而 S100B 蛋白在早产儿脑损伤中是否具有同样的意义并不清楚, 本研究的目的是探讨血清 S100B 蛋白变化与早产儿脑损伤及其严重程度和预后的关系, 试图建立一种判别早产儿脑损伤严重程度简易快速的早期指标, 为临床提供一种简单、灵敏的辅助实验方法。

1 资料与方法

1.1 研究对象

1.1.1 入选标准 自 2009 年 2 月 1 日至 2009 年 12 月 30 日入住上海交通大学医学院附属新华医院新生儿重症监护病房, 出生 24 h 内且胎龄 < 34 周的早产儿。

1.1.2 剔除标准 死亡、中途放弃治疗或中途转科; 住院期间未行头颅 B 超检查或出院前未行头颅 MRI 检查; 伴有其他先天畸形和严重合并症如新生儿坏死性小肠结肠炎、新生儿败血症、胆红素脑病等; 母亲产前有可能影响妊娠结果的复杂疾病, 如恶

[收稿日期] 2011-12-13; [修回日期] 2012-01-12
[作者简介] 谢利娟, 女, 博士, 副主任医师。
[通信作者] 朱建幸, 教授。

性肿瘤等。

1.2 研究方法

1.2.1 标本收集和测定 符合入选标准的早产儿共 58 例;去除中途死亡、转科、自动出院及病历资料不完整者 11 例,共 47 名早产儿纳入本研究。留取生后 < 24 h、72 h 及 7 d 的血清样本。S100B 的测定采用酶联免疫吸附测定法(ELISA)双抗体夹心法,试剂由上海森雄科技实业有限公司提供。

1.2.2 影像学检查及结果判断 每名患儿在出生后 3 d 内行首次头颅 B 超,随后每隔 1 周复查一次,直至出院。

头颅 B 超显示脑室内脉络膜丛形态规则,回声正常;脑室体部及后角无增大,脑室周围回声增强 < 7 d 或无明显回声增强判断为头颅 B 超结果正常。头颅 B 超显示脑室内脉络膜丛增宽,形态不规则,回声增强判断为脑室内出血;头颅 B 超测量脑室体部纵径大于 6 mm 或侧脑室的后角大于 14 mm 判断为脑室增大;头颅 B 超显示脑室周围回声增强 > 7 d 以上判断为可疑脑白质损伤。

在病情稳定的情况下,接受 MRI 检查,检查当天尽量同时进行头颅 B 超检查。

头颅 MRI 检查各序列显示脑室系统正常,脑室周围白质内未见异常信号判断为无脑损伤早产儿;若 MRI 检查结果显示脑白质区无明显异常信号,或仅提示为脑室内出血、侧脑室或脑室后角增大均判断为非脑白质损伤;若头颅 MRI 检查各序列显示脑白质区明显异常信号,表现为弥漫性、局灶性或点状异常信号均判断为脑白质损伤。

1.3 统计学分析

采用 SPSS 19.0 统计软件,计量资料以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,多组间比较采用方差分析,多组间两两比较采用 SNK-*q* 检验。 $P < 0.05$ 为差异

有统计学意义。

2 结果

2.1 一般临床资料

纳入研究的 47 例早产儿中男 25 例,女 22 例,男女比例为 1:0.88。胎龄 31.9 ± 1.4 周,出生体重 1701 ± 401 g。

2.2 影像学检查结果

47 例早产儿行 MRI 检查的日龄为 26 ± 12 d。其中无脑损伤组 20 例,各次头颅 B 超和 MRI 显示无异常(图 1)。脑非白质损伤组 14 例,头颅 B 超主要表现为脑室内出血、脑室体部或脑室后角增大,但头颅 MRI 各序列显示脑白质内未见明显异常信号,部分表现为脑室体部或脑室后角轻度增大(图 2)。脑白质损伤组 13 例,头颅 MRI 结果提示存在不同程度的脑白质损伤,其中 9 例表现为脑白质区域弥漫性点状 T1 高信号、DWI 高信号和 T2 高信号或低信号;4 例表现为局灶性 T1 低信号和 T2 高信号或低信号,提示明显的软化灶(图 3~4);头颅 B 超部分显示脑室周围回声增强 > 7 d 以上,部分显示脑室周围回声正常。

2.3 血清 S100B 蛋白水平

脑白质损伤组和非脑白质损伤组出生后 24 h 内血清 S100B 蛋白水平均明显高于无脑损伤组(均 $P < 0.01$),其中脑白质损伤组血清 S100B 蛋白水平明显高于非脑白质损伤组($P < 0.01$)。脑白质损伤组和非脑白质损伤组出生后 72 h 和 7 d 时血清 S100B 蛋白水平仍持续增高,明显高于无脑损伤组(均 $P < 0.05$),其中脑白质损伤组明显高于非脑白质损伤组($P < 0.01$)。见表 1。

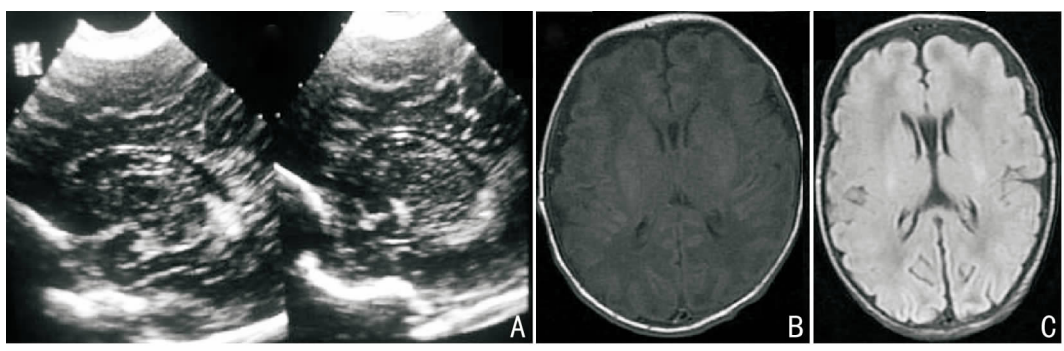


图 1 正常影像图 A: 头颅 B 超显示脉络膜丛形态规则,脑室周围回声正常,脑室体部及后角正常。B,C: MRI T1 和 T2-FLAIR 序列显示脑室系统正常,脑室周围白质区域无异常信号。

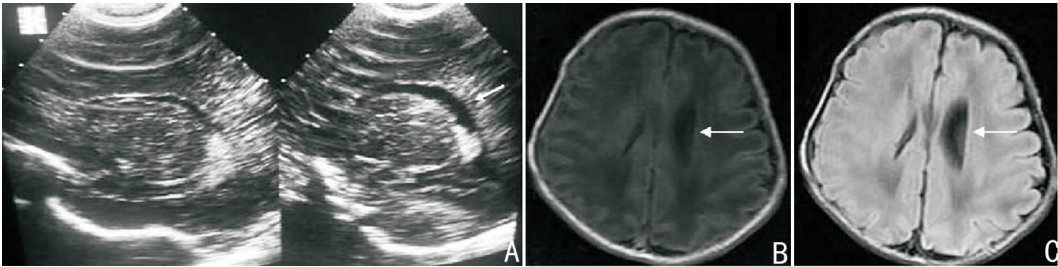


图 2 脑室增大 A: 头颅 B 超显示左侧脑室体部及后角增大,脑室周围回声正常。B、C: MRI T1 和 T2-FLAIR 序列显示左侧脑室偏大(箭头所示),脑室周围白质区域无异常信号。

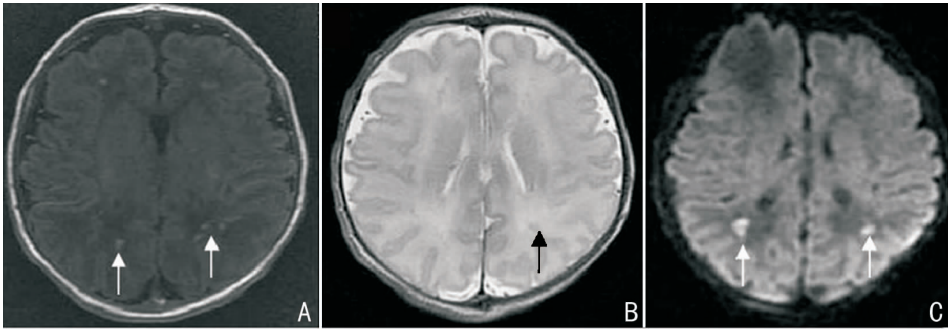


图 3 弥漫性脑白质损伤 MRI 显示脑室周围白质区域广泛的 T1 高信号(A),T2 低信号(B) 及 DWI 高信号(C)(箭头所示)。

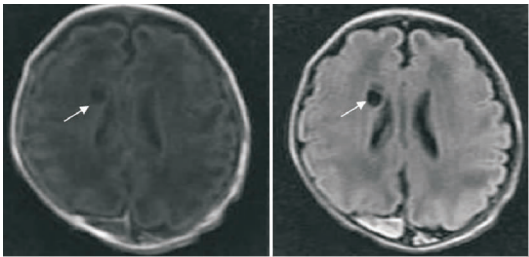


图 4 局灶性脑白质损伤 MRI T1 (左图)和 T2-FLAIR (右图)序列上显示右侧脑室周围白质区囊性低信号(箭头所示)。

表 1 各组的血清 S100B 蛋白水平 ($\bar{x} \pm s$,ng/mL)				
组别	例数	24 h 内	72 h	7 d
无脑损伤组	20	9.7 $\pm$ 2.7	11.6 $\pm$ 5.5	13.2 $\pm$ 6.2
非脑白质损伤组	14	13.8 $\pm$ 4.9 ^a	16.5 $\pm$ 8.0 ^b	18.2 $\pm$ 7.0 ^b
脑白质损伤组	13	27.0 $\pm$ 7.8 ^{a,c}	26.0 $\pm$ 3.6 ^{a,c}	30.3 $\pm$ 3.5 ^{a,c}
F 值		45.43	21.36	31.72
P 值		<0.01	<0.01	<0.01

a: 与无脑损伤组比较, $P < 0.01$;b: 与无脑损伤组比较, $P < 0.05$;
c: 与非脑白质损伤组比较, $P < 0.01$

3 讨论

早产儿脑损伤主要表现为脑白质损伤,其中以脑室周围白质软化症(periventricular leucomalacia, PVL)为最常见^[1]。早产儿一旦发生了脑白质损伤,往往影响其预后,严重者可发生痉挛性肢体瘫痪、癫

痫、认知障碍和行为异常等后遗症,严重影响患儿的远期生活质量^[2]。因此,能否在早产儿脑损伤发生的早期尽早作出诊断从而为早期干预创造条件,是取得较好预后的关键。

对于早产儿脑损伤的诊断,目前国内外主要采用头颅 B 超与 MRI 相结合的方式以提高正确诊断率^[3-4],头颅 B 超虽然对颅内出血和部分局灶性脑白质损伤的早期诊断具有较高的敏感性,然而对脑损伤的部分类型如弥漫性脑白质损伤的诊断存在一定的局限性^[5]。头颅 MRI 对各种类型脑损伤的诊断均有较高的敏感性和特异性,但早产儿特别是极低体重儿出生后早期病情变化较大且不宜搬动,使 MRI 对早产儿脑损伤的早期诊断存在一定的困难。因此,寻找和确定一种能够客观反映早产儿脑白质损伤的血液生化指标,有助于对早产儿脑白质的早期临床诊断及严重程度评估,以及时采取有效的干预措施。

S100B 蛋白主要由中枢神经系统的星型胶质细胞合成,浓聚于星型胶质细胞、雪旺细胞和神经元中^[6],近年来国内外对于 S100B 蛋白作为颅脑损伤特异性标志的研究逐渐增多,国外研究报告,在发生中-重度缺氧缺血性脑损伤(HIBD)的新生儿中,其 S100B 蛋白水平显著高于正常或轻度 HIBD 的新生儿,但它对远期预后没有预测作用^[7]。国内也有类

似的研究报道^[8-9],但 S100B 蛋白在早产儿脑损伤中的诊断价值国内未见报道。本研究采用 ELISA 方法测定了早产儿在生后早期不同时间的血清 S100B 蛋白水平,结果发现生后 24 h 内脑损伤早产儿包括脑室内出血和脑白质损伤患儿血清 S100B 蛋白水平均显著增高,与无脑损伤的早产儿相比差异有统计学意义($P<0.01$),说明血清 S100B 蛋白水平能够较早反映早产儿脑损伤的存在,在临床影像学包括头颅 B 超和 MRI 出现改变前可能即有增高,提示血清 S100B 蛋白水平可能成为早期脑损伤的特异性预警指标。生后 72 h 及 7 d 时的血清 S100B 蛋白水平在脑白质损伤患儿中显著高于其他两组,说明血清 S100B 蛋白水平在脑白质损伤早产儿中增高更明显,提示血清 S100B 蛋白水平的增高或持续,对于早产儿脑损伤特别是脑白质损伤的诊断更有意义。

综上所述,血清 S100B 蛋白在发生急性脑损伤早产儿的生后早期显著升高,在发生脑白质损伤的早产儿中更为显著,其增高在生后 24 h 内已开始并持续至少 7 d。因此生后 1~7 d 的血清 S100B 蛋白水平可以作为早产儿脑损伤的一种早期敏感标志物。

[参 考 文 献]

[1] Paneth N, Rudelli R, Kazam E, Monte W. Brain damage in preterm infant[M]. London:Mac Keith Press, 1994:99-118.

[2] Argyropoulou MI. Brain lesions in preterm infants: initial diagnosis and follow-up[J]. *Pediatr Radiol*, 2010, 40(6): 811-818.

[3] Neil JJ, Inder TE. Imaging perinatal brain injury in premature infants[J]. *Semin Perinatol*, 2004, 28(6): 433-443.

[4] 周丛乐. 影像学检查在早产儿脑损伤诊断中意义[J]. *临床儿科杂志*, 2006, 24(3): 170-172.

[5] Debillon T, N'Guyen S, Muet A, Quere MP, Moussaly F, Roze JC. Limitations of ultrasonography for diagnosing white matter damage in preterm infants[J]. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 2003, 88(4): F275-F279.

[6] Schafer BW, Heizmann CW. The S100 family of EF-hand calcium-binding protein: functions and pathology[J]. *Trends Biochem Sci*, 1996, 21(4): 134-140.

[7] Nagdyman N, Grimmer I, Scholz T, Muller C, Obladen M. Predictive value of brain-specific proteins in serum for neurodevelopmental outcome after birth asphyxia[J]. *Pediatr Res*, 2003, 54(2): 270-275.

[8] 王庆红, 宋健辉, 王霞, 刘沉涛, 毕丹东. 血清 S100B 蛋白在新生儿窒息后脑损伤中的临床意义[J]. *中国当代儿科杂志*, 2005, 7(4): 318-320.

[9] 朱阿瑾, 余增渊, 李天慧, 方霞. 血清 S100B 蛋白在缺氧缺血性脑病新生儿脑损伤中的诊断价值[J]. *实用临床儿科杂志*, 2010, 25(11): 853-855.

(本文编辑:王庆红)