

DOI: 10.3969/j.issn.1006-9771.2016.07.019

· 临床研究 ·

完全性脊髓损伤后血清 S-100 β 蛋白浓度的变化

王玉明^{1,2}, 朱致敏³, 车俊艳^{1,2}, 李慧兰^{1,2}, 马科^{1,2}, 宫慧明^{1,2}, 陈惠^{1,2}, 钟华³, 杨明亮^{1,2}, 杜良杰^{1,2}

[摘要] 目的 评价 S-100 β 蛋白能否成为创伤性脊髓损伤的血清标记物。方法 2013 年 6 月~2014 年 10 月, 选取完全性脊髓损伤患者 24 例, 分别在损伤后 1 周、3 个月、6 个月抽血, 采用酶联免疫吸附法测定血清中 S-100 β 蛋白浓度, 以 10 名健康人血清作为正常对照。结果 S-100 β 蛋白血清浓度在损伤后 1 周、3 个月时显著升高($Z>4.273$, $P<0.001$)。结论 S-100 β 蛋白血清浓度升高可能有助于评估完全性脊髓损伤后早期的组织损伤。

[关键词] 脊髓损伤; S-100 β 蛋白; 血清; 生物标记物

Changes of Serum S-100 β Protein after Complete Spinal Cord Injury

WANG Yu-ming^{1,2}, ZHU Zhi-min³, CHE Jun-yan^{1,2}, LI Hui-lan^{1,2}, MA Ke^{1,2}, GONG Hui-ming^{1,2}, CHEN Hui^{1,2}, ZHONG Hua³, YANG Ming-liang^{1,2}, DU Liang-jie^{1,2}

1. Beijing Bo'ai Hospital, China Rehabilitation Research Center, Beijing 100068, China; 2. Capital Medical University School of Rehabilitation Medicine, Beijing 100068, China; 3. The Lianjiang People's Hospital, Lianjiang, Guangdong 524400, China

Correspondence to WANG Yu-ming. E-mail: wym.sq@163.com

Abstract: **Objective** To evaluate whether S-100 β protein could be a serum marker for traumatic spinal cord injury (SCI). **Methods** From June, 2013 to October, 2014, 24 patients with complete SCI were measured the serum S-100 β protein concentrations with enzyme-linked immunosorbent assay, one week, three and six months after SCI. Serum from ten healthy persons was as normal control. **Results** The serum S-100 β protein concentrations increased one week and 3 months after SCI ($Z>4.273$, $P<0.001$). **Conclusion** The increase of serum S-100 β protein may help assessing early impairment after complete SCI.

Key words: spinal cord injury; S-100 β protein; serum; biomarker

[中图分类号] R651.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1006-9771(2016)07-0824-03

[本文著录格式] 王玉明, 朱致敏, 车俊艳, 等. 完全性脊髓损伤后血清 S-100 β 蛋白浓度的变化[J]. 中国康复理论与实践, 2016, 22(7): 824-826.

CITED AS: Wang YM, Zhu ZM, Che JY, et al. Changes of Serum S-100 β protein after complete spinal cord injury [J]. Zhongguo Kangfu Lilun Yu Shijian, 2016, 22(7): 824-826.

创伤性脊髓损伤急性期, 常出现完全性运动和感觉功能缺损。目前仍不清楚急性脊髓损伤的神经生理病理变化细节及其继发的损伤机制, 也无法测定其变化, 所以不能预测其进展。学者们一直希望可以找到相关血清标志物, 用以评价组织损失、神经功能状态及判断预后。S-100 β 是一种存在于星形胶质细胞和施万细胞的酸性钙结合蛋白^[1-3]。本研究观察完全性脊髓损伤患者 S-100 β 蛋白血清浓度变化, 评价 S-100 β 是否可以成为创伤性脊髓损伤的血清标记物。

1 资料与方法

1.1 一般资料

2013 年 6 月~2014 年 10 月, 选取脊髓损伤患者 24 例, 其中男性 19 例, 女性 5 例; 年龄 18~60 岁, 平均 38.8 岁; 脊髓损伤平面 C₄~T₁₀。所有研究对象均知情同意参加研究。患者在不同医院接受手术治疗, 转入中国康复研究中心或在当地医院进行康复。康复过程中病情稳定, ASIA 检查未见明显变化, 感觉、运动无明显异常。

基金项目: 中央级公益性科研院所基本科研业务费专项资金项目(No.2012CZ-35)。

作者单位: 1. 中国康复研究中心北京博爱医院, 北京市 100068; 2. 首都医科大学康复医学院, 北京市 100068; 3. 广东省廉江市人民医院, 广东廉江市 524400。作者简介: 王玉明(1965-), 男, 汉族, 内蒙古包头市人, 硕士, 副主任医师, 主要研究方向: 骨科、脊柱脊髓损伤。E-mail: wym.sq@163.com。

纳入标准：18~60 岁单纯脊柱脊髓损伤，有明确外伤史、截瘫或四肢瘫体征及影像学检查，诊断明确；患者已接受手术及康复或神经营养药物治疗；AIS 评分 A 级。

排除标准：①并发脑血管病、脱髓鞘疾病、颅脑外伤等其他中枢神经系统疾病；②并发有其他感染性疾病；③并发四肢骨折或其他严重损伤。

对照组为 20~40 岁本院健康职工 10 名。

1.2 标本采集

患者在脊髓损伤后 1 周、3 个月、6 个月抽肘正中静脉血 4 ml，使用不含热原和内毒素的试管，抗凝处理，3000 r/min 离心 30 min，取上清。按一次用量分装，冻存于 -80℃，避免反复冻融。室温下确保样品均匀地充分解冻，用于酶联免疫吸附测定(ELISA)。

同法采集对照组静脉血。

1.3 S-100β 蛋白测定

抗人 S-100β ELISA 试剂盒购自北京欣博盛试剂公司。向预先包被 S-100β 蛋白捕获抗体的包被微孔中，依次加入标本、标准品、HRP 标记的检测抗体，温育并彻底洗涤。TMB 显色。用酶标仪在 450 nm 波长下测定吸光度(OD 值)，计算样品浓度。

1.4 统计学分析

应用 SPSS 22.0 统计软件进行数据统计分析。Kolmogorov-Smirnov 检验，S-100β 蛋白血清浓度不符合正态分布 ($P<0.05$)，数据以 ($\bar{x}\pm s$) 表示，采用 Mann-Whitney 秩和检验。显著性水平 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

与对照组比较，脊髓损伤患者损伤后 1 周、3 个月、6 个月血清 S-100β 蛋白浓度均明显升高 ($P<0.01$)，其中损伤后 1 周、3 个月显著升高 ($P<0.001$)。见表 1。

3 讨论

S-100β 蛋白定位于星形胶质细胞，脊髓损伤后由于胶质破坏，血清浓度升高。S-100β 刺激星形胶质细胞、小胶质细胞产生大量炎症因子和一氧化氮，导致神经元功能障碍或死亡；S-100β 能透过血脑屏障，能在血清测到^[3-8]。还有研究显示，S-100β 与脊髓损伤后调制疼痛和痉挛有关，其浓度可以反映部分实质变化^[9]。Loy 等在急性脊髓损伤动物模型中发现 S-100β 水平在急性脊髓损伤后 6 h 增加，24 h 后减少^[2]。基于此，有作者认为脊髓损伤后早期 S-100β 血清水平升高是结构损坏的直接标志，可能是评估组织损失和预测

急性脊髓损伤功能预后的实验工具，推测 S-100β 血清浓度升高与功能结果差有关，可能作为血清标志物，用于判断预后^[2-3,8]。但有人认为 S-100β 缺乏作为脊髓损伤生物标记物应具有的特异性和敏感性，不能可靠地揭示急性期脊髓损伤后的继发变化机理，也不能预测预后并指导针对性治疗，故不能准确地作为脊髓损伤的生物标志物^[2]。由于血脑屏障，通常血液中测不到 S-100β，只有在最严重的脊髓损伤后早期有显著血清浓度升高。本研究显示，颈脊髓损伤患者、胸脊髓损伤患者，在伤后 1 周可检测到血清 S-100β 水平升高。

表 1 脊髓损伤后血清 S-100β 蛋白浓度变化(μg/L)

组别	n	S-100β
对照组	10	0.731±0.0818
脊髓损伤后 1 周	24	23.694±19.840
脊髓损伤后 3 个月	24	18.607±16.526
脊髓损伤后 6 个月	24	2.408±4.258
Z_1		4.398
P_1		<0.001
Z_2		4.273
P_2		<0.001
Z_3		2.737
P_3		0.005

注： Z_1 、 P_1 ：脊髓损伤后 1 周与对照组比较； Z_2 、 P_2 ：脊髓损伤后 3 个月与对照组比较； Z_3 、 P_3 ：脊髓损伤后 6 个月与对照组比较

本研究采用抽取血液样本测 S-100β 蛋白水平，避免获取脑脊液的侵入性。有研究指出，虽然获得血液标本相对容易，但受高浓度蛋白干扰，使血清分析复杂、筛选检测困难、可能保留的标本无用，此外还有酒精或药物中毒、多发性创伤、溶血、脑外来源和复苏差等因素干扰。同时，由于血清是脊髓蛋白的间接来源，可能不能很好反映脊髓损伤的程度及全身整体情况。本研究结果显示有极端变异，可能有这方面的影响。S-100β 是细胞结构损坏、死亡时释放的蛋白质，因而不能反映重塑及再生的变化^[1]。

中枢神经系统理想的标志物应有以下所有性能：中枢神经系统特异性、损伤后快速显著释放到血液或脑脊液、容易获得结果、早期从样品可预测伤害的严重程度、标志物浓度与损伤程度相关、价格低廉、混杂因素的影响最小、可重复。在脊髓损伤研究中，生物标志物应具备辅助诊断和判断预后、指导治疗、结

果评估和药物开发的特性。还应特别具备必要特性,即生物标记物的变化能描述生物过程,与损伤、恢复进展过程中的临床变化相符^[1,10]。测量生物标记还应适合盲法或集中评估,数据应能用于大量脊髓损伤个体评价信息、允许计算样本大小和权重,评估特定治疗对脊髓损伤的影响^[1-2]。血清 S-100 β 还不能满足以上要求,不能作为脊髓损伤的生物标志物。

血清测定评估脊髓损伤后的持续组织破坏,可能对临床决策有帮助。目前没有可靠的生物标志物可利用,磁共振成像、神经电生理监测对急性脊髓损伤患者功能预测有限,所以判断脊髓损伤预后方面仍需多方评价。目前严重脊髓损伤患者的最好预后指标,仍然是伤后最初几天的临床恢复程度。

神经标记物的不同分类对以后相关研究有指导意义。脊髓损伤方面的生物标记物有两种:一种是组织损伤特定的唯一标记物或标记物群,直接调查主要结构的损伤;第二种是损伤或修复响应期的细胞、生化或分子级联方面的测定。S-100 β 及烯醇化酶属于第一种^[3,11]。如果有某种血清标志物能确定外伤性脊髓损伤程度、预测结果、观察变化、评价治疗,检测快速、有效,操作简单、成本低,将非常有价值。但目前仍没有生物标记物可用于评价组织损失、神经功能状态及预后;也没有生物标志物能确定活体脊髓细胞中轴突生长、细胞死亡或基因表达等变化。继续深入研究,发现外伤性脊髓损伤中能即时检测、敏感、可靠的血清标志物仍有重要意义。作为轴索损伤及再生的标记物,轴突特异性蛋白的测定可能有助于揭示继发性轴索损伤机制及再生机制。

[参考文献]

- [1] Liverman CT, Altevogt BM, Joy JE, et al. Spinal Cord Injury: Progress, Promise, and Priorities. Committee on Spinal Cord Injury [M]. Washington, DC: The National Academies Press, 2005.
- [2] Loy DN, Sroufe AE, Pelt JL, et al. Serum biomarkers for experimental acute spinal cord injury: rapid elevation of neuron-specific enolase and S-100 β [J]. Neurosurgery, 2005, 56(2): 391-397.
- [3] 邓晓冬,李跃辉,钟晓. 脊柱爆裂性骨折伴脊髓损伤患者围术期血清炎性与神经功能指标的变化[J]. 海南医学院学报, 2014, 20(5): 670-672.
- [4] Yokobori S, Zhang Z, Moghieb A, et al. Acute diagnostic biomarkers for spinal cord injury: review of the literature and preliminary research report [J]. World Neurosurgery, 2015, 83(5): 867-878.
- [5] Konstantinou EA, Venetsanou K, Mitsos AP, et al. Neuron specific enolase (NSE): a valuable prognostic factor of central nervous system dysfunction following cardiac surgery [J]. Br J Anaesth Recov Nurs, 2008, 9(9): 22-28.
- [6] Uden J, Ingebrigtsen T, Romner B. Management of minor head injuries with the help of a blood test. S100 β analysis can reduce the number of CT examinations and patient admissions [J]. Lakartidningen, 2008, 105(2425): 1846-1848.
- [7] 王玉明,唐丽,杨德刚,等. 脊髓损伤生物标记物的研究进展[J]. 中国康复理论与实践, 2015, 21(9): 1045-1048.
- [8] Michel G, Christer H, Lars R, et al. Nervous tissue damage markers in cerebrospinal fluid after cervical spine injuries and whiplash trauma [J]. J Neurotrauma, 2003, 20(9): 853-858.
- [9] Marquardt G, Setzer M, Theisen A, et al. Experimental subacute spinal cord compression: correlation of serial S100B and NSE serum measurements, histopathological changes, and outcome [J]. Neurol Res, 2011, 33(4): 421-426.
- [10] Brooks DJ, Frey KA, Marek KL, et al. Assessment of neuroimaging techniques as biomarkers of the progression of Parkinson's disease [J]. Exp Neurol, 2003, 184(Suppl 1): S68-S79.
- [11] 王华,杜远立,向选平,等. 血清神经元特异性烯醇化酶与急性脊髓损伤程度的相关性研究[J]. 中华创伤骨科杂志, 2010, 12(2): 131-134.

(收稿日期:2015-11-24 修回日期:2016-01-18)