

## 动脉瘤性蛛网膜下腔出血患者血清S100B蛋白和NSE水平与Hunt-Hess分级及预后的关系

谢锋,叶敏,赖湘,刘晓平,陈纪欢,黄佐才

梅州市人民医院神经外科,广东 梅州 514031

**【摘要】目的** 研究动脉瘤性蛛网膜下腔出血患者血清 S100B 蛋白和神经元特异性烯醇化酶(NSE)水平与 Hunt-Hess 分级及预后的关系。**方法** 选取 2016 年 5 月至 2019 年 7 月间梅州市人民医院神经外科诊治的动脉瘤性蛛网膜下腔出血患者 60 例为观察组,并选择 60 例健康志愿者为对照组,检测并比较所有受检者 S100B 蛋白及 NSE 的差异,并分析观察组患者 S100B 蛋白及 NSE 与 Hunt-Hess 分级及预后的关系。**结果** 观察组患者 S100B 蛋白于发病 1~7 d 呈升高趋势,第 14 天明显降低,随着 Hunt-Hess 级别升高,患者 S-100B 蛋白水平显著升高,且对照组、不同 Hunt-Hess 分级患者间比较差异均有统计学意义( $P<0.05$ );患者 NSE 于发病 1~7 d 呈升高趋势,第 14 天明显降低,随着 Hunt-Hess 级别升高,患者 NSE 水平显著升高,且对照组、不同 Hunt-Hess 分级患者间比较差异均有统计学意义( $P<0.05$ );格拉斯哥结局评分(GOS) 2~3 分与 GOS 4~5 分患者入院时的 S100B 蛋白分别为  $(1.02\pm0.42)$   $\mu\text{g}/\text{L}$ 、 $(0.62\pm0.21)$   $\mu\text{g}/\text{L}$ , NSE 分别为  $(27.4\pm9.5)$   $\text{U}/\text{mL}$ 、 $(19.6\pm6.6)$   $\text{U}/\text{mL}$ ,治疗后 1 个月,S100B 蛋白分别为  $(0.58\pm0.19)$   $\mu\text{g}/\text{L}$ 、 $(0.37\pm0.13)$   $\mu\text{g}/\text{L}$ ,NSE 分别为  $(18.9\pm6.6)$   $\text{U}/\text{mL}$ 、 $(12.8\pm4.9)$   $\text{U}/\text{mL}$ ,均显著降低,与入院时比较差异均有统计学意义( $P<0.05$ ) ; Spearman 相关分析显示,患者 GOS 评分与入院时的 S-100B 蛋白、NSE 呈显著负相关( $r=-0.765$ , $-0.714$ , $P<0.05$ )。**结论** Hunt-Hess 分级越高,动脉瘤性蛛网膜下腔出血患者 S100B 蛋白和 NSE 水平越高,且其水平均与 GOS 评分呈显著负相关。

**【关键词】** 神经元特异性烯醇化酶;S100B 蛋白;蛛网膜下腔出血;预后;动脉瘤;脑血管

**【中图分类号】** R732.2<sup>1</sup>   **【文献标识码】** A   **【文章编号】** 1003-6350(2020)05-0563-03

**Relationship of serum S100B protein and NSE levels with Hunt-Hess grade and prognosis in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage.** XIE Feng, YE Min, LAI Xiang, LIU Xiao-ping, CHEN Ji-huan, HUANG Zuo-cai. Department of Neurosurgery, Meizhou People's Hospital, Meizhou 514031, Guangdong, CHINA

**【Abstract】 Objective** To study the relationship of serum S100B protein and neuron-specific enolase (NSE) levels with Hunt-Hess grade (HHG) and prognosis in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage (aSAH). **Methods** From May 2016 to July 2019, 60 patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage who admitted to Department of Neurosurgery, Meizhou People's Hospital were selected as the observation group, and 60 healthy volunteers were selected as the control group. The differences of S100B protein and NSE in all subjects were detected and compared, the relationship of S100B protein and NSE with HHG and prognosis was analyzed. **Results** The S100B protein in the observation group increased from 1 to 7 days after onset and decreased significantly on the 14<sup>th</sup> day. With the increase of Hunt-Hess grade, the level of S100B protein increased significantly, and there were significant differences among the control group and the patients with different Hunt-Hess grade aneurysmal subarachnoid hemorrhage ( $P<0.05$ ). NSE increased from 1 to 7 days and decreased significantly on the 14<sup>th</sup> day. With the increase of Hunt-Hess grade, the NSE level of the patients increased significantly, and there were significant differences among the control group and the patients with different Hunt-Hess grade aneurysmal subarachnoid hemorrhage ( $P<0.05$ ). Before the treatment, the S100B protein of the patients with Glasgow Outcome Score (GOS) 2~3 and GOS 4~5 was  $(1.02\pm0.42)$   $\mu\text{g}/\text{L}$  and  $(0.62\pm0.21)$   $\mu\text{g}/\text{L}$ , respectively, and NSE was  $(27.4\pm9.5)$   $\text{U}/\text{mL}$ ,  $(19.6\pm6.6)$   $\text{U}/\text{mL}$ , respectively; after one month of treatment, S100B protein in the patients with GOS 2~3 and GOS 4~5 was  $(0.58\pm0.19)$   $\mu\text{g}/\text{L}$  and  $(0.37\pm0.13)$   $\mu\text{g}/\text{L}$  respectively, and NSE was  $(18.9\pm6.6)$   $\text{U}/\text{mL}$ ,  $(12.8\pm4.9)$   $\text{U}/\text{mL}$ , respectively, which all decreased significantly compared before the treatment (all  $P<0.05$ ). Spearman correlation analysis showed that patients' GOS score was negatively correlated with S100B protein and NSE ( $r=-0.765$ , $-0.714$ , $P<0.05$ ). **Conclusion** The higher Hunt-Hess grade, the higher S100B protein and NSE levels, and their levels were negatively correlated with GOS scores.

**【Key words】** Neuron-specific enolase (NSE); S100B protein; Subarachnoid hemorrhage; Prognosis; Aneurysm; Cerebrovascular

动脉瘤性蛛网膜下腔出血是中老年人常见的脑血管意外,临床表现为剧烈头痛或突发昏迷,其预后较差,是致残及致死的原因之一<sup>[1-2]</sup>。S100B蛋白是一种水溶性蛋白,能够较为特异性的反应神经组织损伤的存在。神经元特异性烯醇化酶(NSE)存在于正常的神经元及神经内分泌细胞中,当脑组织遭遇炎性损伤、缺氧缺氧损伤时会释放入血。S100B蛋白及NSE均为神经特异性标记物,在神经系统疾患的检测和评估中发挥重要作用<sup>[3-4]</sup>。本研究中,作者通过分析动脉瘤性蛛网膜下腔出血患者临床及实验室资料,旨在探讨血清S100B蛋白和NSE水平与Hunt-Hess分级及预后的关系。

## 1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2016年5月至2019年7月间在梅州市人民医院神经外科诊治的60例动脉瘤性蛛网膜下腔出血患者作为观察组,其中男性13例,女性47例;年龄23~77岁,平均(52.9±10.1)岁;发病至入院0.3~5 h,平均(7.5±2.8) h;Hunt-Hess分级I级10例,II级12例,III级18例,IV级20例。所有患者均采用介入方法对动脉瘤进行栓塞治疗。纳入标准:年龄小于80岁;经影像学检查确诊为动脉瘤性蛛网膜下腔出血;初次发病,就诊前未经药物、介入及手术治疗;临床、实验室检查及影像学资料完整;符合知情同意原则。排除标准:颅脑动静脉畸形和脑肿瘤患者;外伤性蛛网膜下腔出血者;凝血功能异常者;肝肾功能不全者;各种原因不能配合研究或失访者。

另选择60例外体检中心的健康志愿者作为对照组,男性15例,女性45例;年龄35~70岁,平均(53.5±8.9)岁。两组受检者的年龄、性别比较差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。

1.2 研究方法 所有患者行颅脑CT平扫及CT脑动脉成像检查,检查设备采用西门子64排128层螺旋CT,对脑动脉瘤进行定位、定量和定性诊断。

抽取患者及健康对照组清晨空腹静脉血5 mL,经离心处理(3 000 r/min, 15 min)后冷藏(-20℃)备检。S100B蛋白及NSE检测均采用西班牙Triturus全自动酶标免疫分析仪,检查方法为双抗体夹心ABC-ELISA法,试剂盒来源于美国TPI公司。检测时间为入院后1 d、3 d、7 d、14 d及治疗后1个月。

1.3 诊断标准 蛛网膜下腔出血CT诊断标准为脑沟、裂或脑池内出现条形或铸形高密度影。

1.4 观察指标与评价方法 入院后,对患者进行Hunt-Hess分级,治疗1个月后对患者进行格拉斯哥结局评分(GOS)评分。(1) Hunt-Hess分级:I级,无症状-轻度颈项强直;II级,重度头疼,颅神经麻痹;III级,轻微神经功能缺失,意识模糊;IV级,中-重度偏侧

功能麻痹,或早期植物神经功能障碍;V级,深度昏迷,去大脑强直。(2) GOS评分:1分,死亡;2分,植物状态;3分,重度残疾,生活无法自理;4分,轻度残疾,生活可自理;5分,轻度功能缺陷,但可以正常生活。

1.5 统计学方法 应用SPSS17.0软件进行统计分析,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,两两比较采用 $q$ 检验,相关性分析采用Spearman相关分析,以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

## 2 结果

2.1 患者Hunt-Hess分级与血清S100B蛋白水平的关系 患者S100B蛋白于发病1~7 d呈升高趋势,第14天明显降低。随着Hunt-Hess级别升高,患者S100B蛋白水平显著升高,组间比较差异均有统计学意义( $P<0.05$ ),且动脉瘤性蛛网膜下腔出血患者各时间点S100蛋白水平均显著高于对照组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ ),见表1。

表1 患者Hunt-Hess分级与血清S100B蛋白水平的关系( $\bar{x}\pm s$ , μg/L)

级别	例数	1 d	3 d	7 d	14 d
对照组	60	0.46±0.11	0.46±0.11	0.46±0.11	0.46±0.11
I~II级	22	0.69±0.15 <sup>a</sup>	0.92±0.32 <sup>a</sup>	1.48±0.41 <sup>a</sup>	0.72±0.26 <sup>a</sup>
III级	18	1.19±0.33 <sup>ab</sup>	1.35±0.66 <sup>ab</sup>	1.75±0.71 <sup>ab</sup>	0.85±0.44 <sup>ab</sup>
IV级	20	2.16±0.88 <sup>abc</sup>	2.31±0.93 <sup>abc</sup>	2.51±0.99 <sup>abc</sup>	1.98±0.86 <sup>abc</sup>
F值		112.909	98.422	102.304	88.965
P值		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

注:与对照组比较,<sup>a</sup> $P<0.05$ ;与I~II级比较,<sup>b</sup> $P<0.05$ ;与III级比较,<sup>c</sup> $P<0.05$ 。

2.2 患者Hunt-Hess分级与血清NSE水平的关系 患者NSE于发病1~7 d呈升高趋势,第14天明显降低。随着Hunt-Hess级别升高,患者NSE水平显著升高,组间比较差异均有统计学意义( $P<0.05$ ),且动脉瘤性蛛网膜下腔出血患者第3天及第7天血清NSE水平均显著高于对照组,IV级患者各时点NSE水平显著高于对照组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ ),见表2。

表2 患者Hunt-Hess分级与血清NSE水平的关系( $\bar{x}\pm s$ , μg/L)

级别	例数	1 d	3 d	7 d	14 d
对照组	60	18.6±6.3	18.6±6.3	18.6±6.3	18.6±6.3
I~II级	22	16.7±5.2	26.7±8.51	32.9±10.81	14.8±4.6
III级	18	19.5±6.3	31.5±10.6 <sup>ab</sup>	38.7±12.2 <sup>ab</sup>	18.5±6.4 <sup>ab</sup>
IV级	20	23.6±8.1 <sup>ab</sup>	38.3±11.7 <sup>abc</sup>	45.5±13.3 <sup>abc</sup>	21.8±7.6 <sup>abc</sup>
F值		2.620	20.397	25.863	1.680
P值		0.054	<0.05	<0.05	<0.05

注:与对照组比较,<sup>a</sup> $P<0.05$ ;与I~II级比较,<sup>b</sup> $P<0.05$ ;与III级比较,<sup>c</sup> $P<0.05$ 。

2.3 不同GOS评分患者入院与出院时的血清S100B蛋白、NSE比较 GOS 2~3分患者入院后1 d及治疗后1个月S100B蛋白、NSE均明显高于GOS 4~5分者,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),见表3。Spearman相关分析显示,患者GOS评分与入院S100B蛋白、NSE呈显著负相关( $r=-0.765,-0.714,P<0.05$ )。

表 3 GOS 评分与血清 S-100B 蛋白的关系( $\bar{x}\pm s$ )

GOS 评分	例数	S100B 蛋白(μg/L)		NSE (U/mL)	
		入院 1 d	治疗后 1 个月	入院 1 d	治疗后 1 个月
2~3 分	16	1.02±0.42	0.58±0.19 <sup>a</sup>	27.4±9.5	18.9±6.6 <sup>a</sup>
4~5 分	44	0.62±0.21	0.37±0.13 <sup>a</sup>	19.6±6.6	12.8±4.9 <sup>a</sup>
t 值		4.896	4.865	2.339	2.230
P 值		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

注:与入院 1 d 比较,<sup>a</sup>P<0.05。

### 3 讨论

颅内动脉瘤的常见原因为动脉粥样硬化及脑动脉内-中膜发育异常,脑底动脉环及颈内动脉虹吸部是其好发部位<sup>[5]</sup>。在多种诱因存在的情况下,颅内动脉瘤会发生破裂,导致血液破入鞍上池、侧裂池等蛛网膜下腔。蛛网膜下腔出血会刺激并损伤脑组织,引起头痛、昏迷等一系列临床症状,是中老年人致残致死的重要原因。

根据患者临床症状及影像学检查可以对蛛网膜下腔出血及动脉瘤进行准确的定性、定量诊断,并进行初步评估。有研究显示动脉瘤性蛛网膜下腔出血患者血液中 S100B 蛋白及 NSE 水平升高,与正常人有显著差异<sup>[6]</sup>。而本研究显示患者 S100B 蛋白及 NSE 均于发病 1~7 d 呈升高趋势,第 14 天明显降低,呈现初期明显升高,达峰后显著降低趋势。动脉瘤性蛛网膜下腔出血发生后,神经细胞及神经胶质细胞受刺激后会分泌和释放大量 S100B 蛋白。另外,蛛网膜下腔出血会导致颅内无菌性炎症,也会导致 S100B 蛋白的释放。S100B 蛋白浓度的升高可以间接地反应神经细胞、神经胶质细胞、雪旺氏细胞的损伤及血脑屏障的破坏程度。NSE 属于可溶性蛋白酶,正常人体内含量极低,常用于神经内分泌肿瘤的诊断<sup>[7]</sup>。在神经系统疾患中,当各种原因引起神经元及神经内分泌细胞损伤时,NSE 会通过破坏的细胞膜及血脑屏障释放入血液,从而引起一系列病理生理改变。NSE 的优点为特异性高,且不受性别及年龄等因素影响<sup>[8]</sup>。本研究显示随着 Hunt-Hess 级别升高,患者 S100B 蛋白及 NSE 水平显著升高。分析原因,患者发病初期,破入蛛网膜下腔的血液刺激邻近脑组织,引起 S100B 蛋白及 NSE 显著升高,而其在 1~7 d 内呈上升趋势,可能与脑损伤持续存在及动脉瘤再次出血等因素相关。而入院后 14 d,患者脑内蛛网膜下腔出血明显吸收,动脉瘤已栓塞,无新发出血刺激,患者神经元及神经胶质细胞损伤程度降低,S100B 蛋白及 NSE 水平降低。S100B 蛋白及 NSE 浓度与神经元损伤范围及程度、巨噬细胞与蛋白酶的溶解作用及血脑屏障的损伤程度有关<sup>[9]</sup>。本

研究还显示,GOS 2~3 分患者入院及治疗后 1 个月 S100B 蛋白及 NSE 均显著高于 GOS 4~5 分者,差异有统计学意义,且经 Spearman 相关分析显示,患者 GOS 评分与入院 S100B 蛋白、NSE 呈显著负相关。GOS 评分是反应动脉瘤性蛛网膜下腔出血患者预后的常用方法,评分越低,患者预后越差<sup>[10]</sup>。本研究结果提示 S100B 蛋白及 NSE 水平高者,GOS 评分越低,差异显著,并具有明显的负相关。因此,S100B 蛋白及 NSE 水平可以对患者预后进行评估。本研究不足之处为未深入追踪研究脑动脉瘤栓塞治疗中的医源性损害,如加重血管痉挛导致局部供血不足是否也是 S100B 蛋白及 NSE 升高原因,这有待于日后更深入研究。

综上所述,动脉瘤性蛛网膜下腔出血患者 S100B 蛋白和 NSE 水平明显升高,随时 Hunt-Hess 分级的增高,患者 S100B 蛋白和 NSE 水平越高,且其水平均与 GOS 评分呈显著负相关。

### 参考文献

- 高灵,陈伟明,夏鹰,等.256 层螺旋 CT 血管造影在蛛网膜下腔出血诊断中的应用[J].海南医学,2012,23(14): 107-109.
- BRANDNER S, XU Y, SCHMIDT C, et al. Shunt-dependent hydrocephalus following subarachnoid hemorrhage correlates with increased S100B levels in cerebrospinal fluid and serum [J]. Acta Neurochir Suppl, 2012, 114: 217-220
- 冯怡墨,孙晓川,张晓冬,等.依达拉奉联合马来酸桂哌齐特治疗动脉瘤性蛛网膜下腔出血后脑血管痉挛的临床观察[J].中国药房,2017,28(2): 230-232.
- 吕国伟.动脉瘤性蛛网膜下腔出血后血清 NSE 水平变化的临床意义[J].重庆医学,2012,41(32): 3442-3445.
- 余翔,彭熠,曾凯敏,等.腰大池持续引流在动脉瘤性蛛网膜下腔出血术后的临床应用[J].海南医学,2016,27(9): 1454-1456.
- 郑树法,姚培森,黄小芬,等.丁苯酞注射液对动脉瘤性蛛网膜下腔出血脑血管痉挛患者血清神经特异性烯醇酶、C-反应蛋白及脂肪酸结合蛋白水平的影响[J].中国生化药物杂志,2015,35(10): 44-47.
- 韦英海,吴振宏,欧阳强,等.CTA 及动态血清 S-100B 蛋白检测对 SAH 患者脑损害程度及脑血管痉挛的评价作用[J].重庆医学,2015,44(3): 324-326.
- 梁敏,汤树洪,甘渭河,等.动脉瘤性蛛网膜下腔出血后血清 S-100B 蛋白水平的临床意义[J].广西医学,2012,34(12): 1607-1609.
- 吕国伟,梁阿铭,韩义娜,等.丁咯地尔预防蛛网膜下腔出血后脑血管痉挛效果观察及其机制探讨[J].山东医药,2016,56(14): 82-83,84.
- SANCHEZ-PEÑA P, NOUET A, CLARENÇON F, et al. Atorvastatin decreases computed tomography and S100-assessed brain ischemia after subarachnoid aneurysmal hemorrhage: A comparative study [J]. Crit Care Med, 2012, 40(2): 594-602.

(收稿日期:2019-08-17)