

• 研究报告 •

急性脑梗死患者 S100 蛋白 B 及炎症介质的变化

宋景贵 刘卫芳

【关键词】 脑梗死,急性; S100 蛋白 B; 白细胞介素-1 β ; 肿瘤坏死因子- α ; 美国国立卫生研究所卒中量表

目前,对脑梗死进行早期诊断、指导治疗、判断预后的血清标记物研究已引起广泛重视。本研究通过分析 S100 蛋白 B(S100B)、白细胞介素-1 β (IL-1 β)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)水平与临床神经功能缺损症状的关系,探讨其在脑梗死中的临床意义。

1 资料和方法

1.1 一般资料:①脑梗死组:55 例发病后 24 h 内入院患者中男 32 例,女 23 例,年龄 43~86 岁,平均(65 \pm 11)岁;诊断符合文献[1]标准,颅脑 CT 或磁共振成像(MRI)排除脑出血、脑肿瘤、感染性脑病等。排除其他系统感染、肿瘤、肝肾疾病、自身免疫性疾病以及短暂性脑缺血发作。②选择年龄相匹配的健康体检者作为对照组。27 例中男 12 例,女 15 例,年龄 46~82 岁,平均(62 \pm 9)岁。

1.2 研究方法:采集急性脑梗死患者入院时(即发病 24 h 内)及发病后 3~5 d 和 7~10 d 的静脉血,并在 30 min 内离心,取血清,-70 $^{\circ}$ C 保存备检 S100B、IL-1 β 和 TNF- α ,3 个时间点依次以 1、2、3 表示,3 个指标的美国国立卫生研究所卒中量表(NIHSS)评分以 N1、N2、N3 表示,并对患者同时采用美国国家神经及卒中研究院脑卒中评估量表(NIH-NINDS)进行神经功能评定,所有量表由一人进行评定。S100B、IL-1 β 和 TNF- α 酶联免疫吸附法(ELISA)试剂盒由美国 Biosource 公司生产,严格按照试剂盒说明书要求操作。

1.3 统计学方法:采用 SPSS11.5 软件包对资料进行处理。计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,行 t 检验、方差分析、直线相关及多元逐步回归分析, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

作者单位:453002 河南新乡,新乡医学院第二附属医院神经内科

作者简介:宋景贵(1962-),男(汉族),河南省人,教授,硕士生导师,主任医师,研究方向为脑血管病的防治(E-mail:songjig62@126.com)。

表 1 不同时间点 S100B、IL-1 β 及 TNF- α 的浓度变化($\bar{x}\pm s$) ng/L

| 指标 | 组别 | 例数(例) | 入院时 | | 发病后 3~5 d | | 发病后 7~10 d | |
|---------------|------|-------|--------------|----------|-------------|---------|-------------|---------|
| S100B | 对照组 | 27 | 7.22 \pm | 3.34 | | | | |
| | 脑梗死组 | 55 | 78.89 \pm | 118.01* | 64.88 \pm | 120.21* | 62.72 \pm | 120.28* |
| IL-1 β | 对照组 | 27 | 5.02 \pm | 1.88 | | | | |
| | 脑梗死组 | 55 | 251.79 \pm | 1034.64* | 16.98 \pm | 17.96* | 13.49 \pm | 19.11* |
| TNF- α | 对照组 | 27 | 4.98 \pm | 1.25 | | | | |
| | 脑梗死组 | 55 | 7.58 \pm | 2.02* | 7.68 \pm | 2.15* | 7.20 \pm | 1.34* |

注:与对照组比较:* $P<0.05$

表 2 55 例脑梗死患者 NIHSS 评分与血清学检查结果 Pearson 相关系数

| NIHSS 评分 | S100B1 | S100B2 | S100B3 | IL-1 β 1 | IL-1 β 2 | IL-1 β 3 | TNF- α 1 | TNF- α 2 | TNF- α 3 |
|----------|----------------|--------|--------|----------------|----------------|----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| N1 | 0.277 Δ | | | 0.210 | | | -0.065 | | |
| N2 | 0.453 Δ | 0.232 | | 0.330 Δ | -0.171 | | 0.086 | 0.028 | |
| N3 | 0.435 Δ | 0.216 | 0.006 | 0.330 Δ | -0.157 | -0.148 | 0.032 | -0.042 | -0.035 |

注:双侧检验: $\Delta P<0.05$ 表 3 N1 \geq 4 的 24 例脑梗死患者 NIHSS 评分与血清学检查结果 Pearson 相关系数

| NIHSS 评分 | S100B1 | S100B2 | S100B3 | IL-1 β 1 | IL-1 β 2 | IL-1 β 3 | TNF- α 1 | TNF- α 2 | TNF- α 3 |
|----------|-----------------------|---------------|--------|----------------|----------------|----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| N1 | 0.33 | | | 0.13 | | | 0.03 | | |
| N2 | 0.58 \blacktriangle | 0.43 Δ | | 0.30 | -0.26 | | 0.15 | 0.18 | |
| N3 | 0.57 \blacktriangle | 0.43 | 0.11 | 0.29 | -0.23 | -0.14 | 0.17 | 0.06 | 0.19 |

注:双侧检验: $\Delta P<0.05$, $\blacktriangle P<0.01$ 表 4 N2 \geq 4 的 24 例脑梗死患者 NIHSS 评分与血清学检查结果 Pearson 相关系数

| NIHSS 评分 | S100B1 | S100B2 | S100B3 | IL-1 β 1 | IL-1 β 2 | IL-1 β 3 | TNF- α 1 | TNF- α 2 | TNF- α 3 |
|----------|-----------------------|---------------|--------|----------------|----------------|----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| N1 | 0.34 | | | 0.17 | | | -0.17 | | |
| N2 | 0.52 \blacktriangle | 0.37 Δ | | 0.29 | -0.32 Δ | | -0.06 | 0.10 | |
| N3 | 0.47 Δ | 0.34 Δ | -0.09 | 0.28 | -0.28 | -0.17 | -0.14 | -0.04 | -0.10 |

注:双侧检验: $\Delta P<0.05$, $\blacktriangle P<0.01$

2 结果

2.1 S100B、IL-1 β 、TNF- α 的浓度变化(表 1):脑梗死组患者各时间点血清 S100B、IL-1 β 、TNF- α 浓度均显著高于对照组(P 均 <0.05),但各时间点之间比较差异均无显著性。

2.2 相关性分析

2.2.1 S100B、IL-1 β 、TNF- α 浓度与 NIHSS 评分相关性分析(表 2):Pearson 相关分析结果显示,入院时 S100B 的浓度与 3 个时间点的 NIHSS 评分均有相关性(P 均 <0.05),入院时 IL-1 β 的浓度值与 N2、N3 有相关性(P 均 <0.05),其他各指标值与不同时间点 NIHSS 评分无相关性(P 均 >0.05)。

2.2.2 N1、N2 \leq 3 的患者 NIHSS 评分与血清学检查结果的关系:N1 \leq 3 的 14 例患者及 N2 \leq 3 的 14 例患者 NIHSS 评分与血清学检查结果均无相关性(P 均 >0.05)。

2.2.3 N1、N2 \geq 4 的 24 例患者 NIHSS 评分与血清学检查结果的关系(表 3,表 4):Pearson 相关分析结果显示,当 N1 \geq 4 时,除 N2 的 S100B、S100B2 及 N3 的 S100B1 与 NIHSS 评分有相关性外,其他各项指标与 NIHSS 评分均无相关性。当 N2 \geq 4 时,除 N2 的 S100B1、S100B2 和 IHB₂ 以及 N3 的 S100B1、S100B2 间有相关性外,其他各项指标与 NIHSS 评分无相关性。

3 讨论

3.1 S100B 与急性脑梗死的关系: S100 蛋白广泛分布于不同组织中,由 α/β 亚基组成,有 S100 α (S100A0)、S100 β (S100B)和 S100 $\alpha\beta$ (S100A)3 种亚型。中枢神经系统的 S100B 主要分布于胶质细胞和雪旺氏细胞中,被认为是神经胶质的标记蛋白。近年来研究表明,缺血性脑血管病急性期血浆、CSF 中 S100B 水平显著升高,主要原因是由于星型胶质细胞坏死后 S100B 释放和血脑屏障破坏后通透性升高进入血液所致。

Missler 等^[1]研究发现,急性缺血性脑梗死患者血中 S100B 水平在发病后 (2.5 \pm 1.3)d 达高峰,且大多数于 9 d 恢复正常;高峰时 S100B 水平与预后显著相关。Buttner 等^[2]也观察到脑梗死患者血中 S100B 升高 >0.2 ng/L,高峰期出现在发病后 3 d,且 2 d 时 S100B 水平与梗死面积相关。Martens 等^[3]将 S100B >0.7 ng/L 作为预测患者意识不能恢复的阳性预测值,敏感性为 95%,特异性达 96%。Foerch 等^[4]对 51 例大脑中动脉梗死患者进行 S100B 检测,发现 16 例梗死恶化患者发病后 12 h 起 S100B 浓度即高于未恶化的患者,发病后 12 h S100B 达 70.35 ng/L,预示脑梗死恶化,敏感性 75%,特异性 80%。

本研究结果显示,55 例脑梗死患者 S100B 水平显著高于对照组,且 S100B 与 NIHSS 评分相关,入院时的 S100B (S100B1)水平不但与同期的 NIHSS 评分相关,而且与发病 3~5 d 和 7~10 d 的 NIHSS 评分相关,这与 Wunderlich 等^[5]的研究一致。提示发病后最初 24 h 内的 S100B 水平可预测发病 3~5 d 及 7~10 d 神经功能缺损程度,且 S100B 值越大相关性越强。入院时和发病后 3~5 d NIHSS \leq 3 的患者,NIHSS 评分与血清学检查无关。对入院时 NIHSS \geq 4 和发病后 3~5 d 及 NIHSS 评分最大的 12 例患者(即发病 24 h 内病情即达高峰者)进行分析发现,发病最初 24 h 内的 S100B1 水平能预测患者的神经功能缺损程度,症状越严重其预测作用越明显;而对 NIHSS 分值较小者,即神经功能缺损程度较轻者则没有意义。

3.2 IL-1 β 与急性脑梗死的关系: 1995 年 Yamasaki 等^[6]在动物实验中观察到,将重组人 IL-1 β (rhIL-1 β)注射到脑缺

血模型鼠的左侧脑室后,可增加再灌注后脑水肿的形成,且水肿程度依赖于剂量大小;而应用抗 IL-1 β 抗体可减少水肿形成,提示 IL-1 β 在缺血性脑梗死中起重要作用,IL-1 β 含量与神经功能缺损程度间有直接的联系。

本研究发现,脑梗死组患者各时间点 IL-1 β 均高于对照组,回归分析提示神经功能缺损程度与血清 IL-1 β 浓度有剂量依赖关系,也说明了 IL-1 β 对神经功能缺损的预测作用。这与 Aly 等^[7]对 24 例缺血缺氧性脑病(HIE)新生儿进行研究的结果一致。

3.3 TNF- α 在急性脑梗死中的作用: 研究证明,在颅脑损伤后继发性脑水肿过程中,炎症介质和细胞因子发挥了重要的作用;多种促炎细胞因子在脑损伤后高度表达,并与脑损伤严重程度密切相关^[8]。TNF- α 是一种多功能的促炎细胞因子,大鼠脑缺血前 24 h 经腹腔注射 TNF- α 可明显加重缺血损伤,缺血前 5 h 及缺血后 3~6 h 内注射 TNF- α 单克隆抗体或可溶性 TNF- α I 型受体均能减轻脑损伤^[9]。

本研究显示,脑梗死患者不同时期血清 TNF- α 水平显著高于对照组;相关分析发现,与不同时期的 NIHSS 评分也相关,但未进入回归方程。Vila 等^[10]研究 231 例首次发病后 24 h 内入院的急性脑梗死患者,发现 48 h 内恶化的患者入院时血和 CSF 中 TNF- α 高于对照组。Lynch 等^[11]对急性脑梗死患者血中 26 种标记物分析后发现,在发病 6 h 内和 6~24 h TNF- α 水平显著上升,与本研究结果一致。

Zaremba 等^[12]认为 CSF 和(或)血清中 TNF- α 、IL-1 β 水平与脑梗死大小、卒中严重程度均有关,也许能预测卒中结局。本研究也发现,最初 24 h 血清 TNF- α 水平越高,IL-1 β 与 NIHSS 评分的相关性越强,IL-1 β 越易进入回归方程。考虑是 TNF- α 刺激了 IL-1 β 表达与分泌,进一步证实了 IL-1 β 在脑梗死中的作用及其对急性期病情进展的预测作用。

参考文献:

1 Missler U, Wiesmann M, Friedrich C, et al. S-100 protein and neuron-specific enolase concentrations in blood as indicators of infarction volume and

prognosis in acute ischemic stroke [J]. Stroke, 1997, 28(10):1956-1960.

- 2 Buttner T, Weyers S, Postert T, et al. S-100 protein: serum marker of focal brain damage after ischemic territorial MCA infarction [J]. Stroke, 1997, 28(10):1961-1965.
- 3 Martens P, Raabe A, Johnsson P. Serum S-100 and neuron-specific enolase for prediction of regaining consciousness after global cerebral ischemic [J]. Stroke, 1998, 29(11):2363-2366.
- 4 Foerch C, Otto B, Neumann-Haefelin T, et al. Serum S100B predicts a malignant course of infarction in patients with acute middle cerebral artery occlusion [J]. Stroke, 2004, 35(9):2160-2164.
- 5 Wunderlich M T, Ebert A D, Kratz T, et al. Early Neurobehavioral outcome after stroke is related to release of neurobiochemical markers of brain damage [J]. Stroke, 1999, 30(6):1190-1195.
- 6 Yamasaki Y, Matsuura N, Shozuhara H, et al. Interleukin-1 as a pathogenetic mediator of ischemic brain damage in rats [J]. Stroke, 1995, 26(4):676-680.
- 7 Aly H, Khashaba M T, El-Ayouty M, et al. IL-1 β , IL-6 and TNF- α and outcomes of neonatal hypoxic ischemic encephalopathy [J]. Brain Dev, 2006, 28(3):178-82.
- 8 肖国明,危静.急性脑损伤大鼠脑组织核转录因子- κ B 活性及肿瘤坏死因子- α 表达的变化 [J]. 中国危重病急救医学, 2005, 17(5):307-308.
- 9 Barone F C, Arvin B, White R F, et al. Tumor necrosis factor- α , a mediator of focal ischemic brain injury [J]. Stroke, 1997, 28(6):1233-1244.
- 10 Vila N, Chamorro A, Castillo J, et al. Glutamate, interleukin-6, and early clinical worsening in patients with acute stroke [J]. Stroke, 2001, 32(5):1234-1237.
- 11 Lynch J R, Blessing R, White W D, et al. Novel diagnostic test for acute stroke [J]. Stroke, 2004, 35(1):57-63.
- 12 Zaremba J, Losy J. Cytokines in clinical and experimental ischemic stroke [J]. Neurol Neurochir Pol, 2004, 38(1 Suppl 1):S57-62.

(收稿日期:2006-12-30)

(本文编辑:李银平)