

## 神经元特异性烯醇化酶和 S100 蛋白评估心脏停搏患者复苏后脑损伤的研究

缪文丽 李海玲 王弘道 王军 刘宏 任红贤 林慧艳

**【摘要】** 目的 观察血清神经元特异性烯醇化酶(NSE)和 S100 蛋白水平对心脏停搏(CA)患者心肺复苏(CPR)后脑损伤预后评估的价值。方法 将 25 例 CPR 患者根据 6 个月时是否恢复意识分为两组。检测患者在自主循环恢复(ROSC)后 2、12、24、48 和 72 h 的血清 NSE 和 S100 蛋白水平,分析两组在不同时间点 NSE 和 S100 蛋白水平之间的差异,并与健康对照组进行比较。描绘两种诊断方法的受试者工作特征曲线(ROC 曲线)并计算曲线下面积进行分析。结果 ①意识未恢复组血清 NSE 水平在 ROSC 后 12、48 和 72 h, S100 蛋白水平在 ROSC 后 2、12、48 和 72 h 均明显高于意识恢复组( $P$  均 $<0.01$ )。②意识恢复组 12 h 和 24 h 的 NSE 水平与 12 h 的 S100 蛋白水平均较健康对照组高( $P$  均 $<0.05$ );而意识未恢复组各时间点的 NSE 水平及 12、48 和 72 h 的 S100 蛋白水平均较健康对照组增高显著( $P<0.05$  或  $P<0.01$ )。③血清 NSE 和 S100 蛋白两种诊断方法曲线下面积分别为 0.848( $P=0.000$ )和 0.896( $P=0.000$ ),对判断 CA 患者 CPR 后能否恢复意识具有较高的诊断意义。S100 蛋白以 0.165  $\mu\text{g/L}$  为临界值,ROSC 后 2 h 其敏感度、特异度、阳性预告率、阴性预告率及准确率最高,分别为 94.4%、100.0%、100.0%、80.0% 和 95.5%;NSE 以 45.6  $\mu\text{g/L}$  为临界值,则以 ROSC 后 48 h 各指标最满意,均达到 100.0%。结论 血清 NSE 和 S100 蛋白水平对评价 CPR 后患者的脑损伤程度及能否恢复意识具有诊断意义,两者联合动态观察,对严重而持续的脑损伤更有诊断价值。

**【关键词】** 心肺复苏; 脑损伤; S100 蛋白; 神经元特异性烯醇化酶

**Role of neuron specific enolase and S100 protein in evaluation of brain damage in patients resuscitated from cardiac arrest** MIAO Wen-li, LI Hai-ling, WANG Hong-dao, WANG Jun, LIU Hong, REN Hong-xian, LIN Hui-yan. Intensive Care Unit, the 401 th Hospital of PLA, Qingdao 266071, Shandong, China

**【Abstract】** **Objective** To investigate the prognostic value of serum neuron specific enolase (NSE) and S100 protein in evaluation of brain damage in patients resuscitated from cardiac arrest (CA). **Methods** According to whether the patients regained consciousness after 6 months or not, 25 patients after cardiopulmonary resuscitation (CPR) were divided into 2 groups, and blood samples were obtained for determination of NSE and S100 protein at 2, 12, 24, 48 and 72 hours after recovery of spontaneous circulation (ROSC), then the values at each time point were compared between 2 groups and also with that of 7 healthy volunteers. Receiver operator characteristic (ROC) curves of serum NSE and S100 protein were depicted and used area under curve (AUS) to scale the ability in evaluating the state of consciousness in patients after CPR. **Results** ①The levels of serum NSE at 12, 48 and 72 hours and S100 protein at 2, 12, 48 and 72 hours were significantly higher in patients who did not regain consciousness compared with patients who regained consciousness (all  $P<0.01$ ). ② Compared with healthy volunteers, the levels of NSE at 12 and 24 hours and S100 protein at 12 hours were higher in patients who regained consciousness (all  $P<0.05$ ), the levels of NSE at all time points and S100 protein at 12, 48 and 72 hours were significantly higher in patients who did not regain consciousness ( $P<0.05$  or  $P<0.01$ ). ③ Area under curve  $AUC_{NSE}=0.848$  ( $P=0.000$ ),  $AUC_{S100}=0.896$  ( $P=0.000$ ), therefore both serum NSE and S100 protein had diagnostic value for predicting whether patients resuscitated from CA could regain consciousness or not. Serum S100 protein cut-off was 0.165  $\mu\text{g/L}$ , with a sensitivity of 94.4%, a specificity of 100%, a positive predictive value of 100%, a negative predictive value of 80% and an accuracy of 95.5% at 2 hours after ROSC. Serum NSE cut-off was 45.6  $\mu\text{g/L}$ , all values reached 100% 48 hours after ROSC. **Conclusions** Measurement of serum NSE and S100 protein concentrations can help judge the degree of brain damage and whether patients can regain consciousness after CPR. It will be more valuable to prognosticate a serious and continuous brain damage with dynamic observation of the serum NSE together with S100 protein.

**【Key words】** cardiopulmonary resuscitation; brain damage; S100 protein; neuron specific enolase

急救医疗技术水平的提高,使得许多心脏停搏(CA)的患者经过积极有效的心肺复苏(CPR)能够

作者单位:266071 山东青岛,解放军第四〇一医院 ICU

作者简介:缪文丽(1975-),女(汉族),湖南省人,医学硕士,主治医师。

恢复自主循环(ROSC),但仍有 3/4 的患者会在渡过院前复苏阶段进入重症加强治疗病房(ICU)后死亡,中枢神经系统损伤是影响 CPR 后患者存活率的最重要因素之一,而 CPR 后患者的最终治疗目标是

使脑功能得以完全恢复并最终出院<sup>[1]</sup>。因此,早期预测神经系统发展结果对进一步治疗有指导意义。近年来国外研究表明<sup>[2-3]</sup>,S100 蛋白和神经元特异性烯醇化酶(NSE)对脑损伤有高度敏感性和特异性,是敏感、有效、可靠的脑损伤生化标志物。本研究拟观察 CPR 患者血清中的 S100 蛋白和 NSE 水平在 72 h 内的动态变化,以评估其对 CPR 患者脑损伤的预后诊断价值。

## 1 对象与方法

**1.1 研究对象:**选择 2004 年 8 月—2006 年 11 月本院收治、经 CPR 成功 ROSC 后收入 ICU 的 CA 患者,排除资料不全者 1 例,最终纳入观察者共 25 例。其中男 10 例,女 15 例;年龄 20~93 岁,平均(56.78±23.87)岁;引起 CA 的原因:心源性猝死 6 例(其中急性心肌梗死 2 例,急性左心衰竭 2 例,肥厚型梗阻性心肌病及心房颤动各 1 例),脑血管意外 4 例,窒息 4 例,重型颅脑损伤 2 例,电击伤 2 例,有机磷中毒、重度胆道感染、溺水、急性肺栓塞、重度哮喘、药物中毒及诊断不明各 1 例。同期 7 例健康志愿者为对照组。根据“120”记载或临床病历记录所得资料,按患者 CA 到 ROSC 计算缺氧时间。入 ICU 后 24 h 内完成急性生理学及慢性健康状况评分系统 I (APACHE I) 评分及生化、血常规、血气分析等检查。以 CPR 后 6 个月为界分为意识恢复组(6 例)和意识未恢复组(包括死亡患者,19 例),两组患者年龄、缺氧时间、APACHE I 评分差异无统计学意义( $P$ 均>0.05),有可比性。

**1.2 研究方法:**均在 ROSC 后 2、12、24、48 和 72 h 取患者静脉血 3 ml,常温即刻送检,若超过 8 h 未能送检,则储藏于 4℃ 冰箱保存并于 2 d 内送检。采用瑞士 ROCHE 公司生产的 Elecsys 2010 电化学发光免疫分析仪检测血中 NSE 和 S100 蛋白水平,试剂盒均购自瑞士 ROCHE 公司。

**1.3 统计学处理:**检测数据用均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,使用 SPSS11.5 统计学软件进行分析,组间比

较采用 Mann-Whitney  $U$  检验;并利用受试者工作特征曲线(ROC 曲线)计算 NSE 与 S100 蛋白对 CA 患者 CPR 后能否恢复意识的临界值(cut-off)及其灵敏度(Se)、特异度(Sp)、阳性预告率(PPV)、阴性预告率(NPV)及准确率(Ac), $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 预后:**意识恢复组中有 5 例未留下任何神经功能障碍;1 例部分失忆。意识未恢复组中有 4 例长期植物状态,超过 6 个月。25 例患者的 6 个月存活率为 40%;死亡 15 例。

**2.2 脑源性与非脑源性 CA 患者 NSE 和 S100 蛋白水平的检测结果:**与其他非脑源性损伤所致的 CA 患者比较,6 例脑血管意外及重型颅脑损伤患者各时间点的 NSE 和 S100 蛋白水平比较差异均无统计学意义( $P$ 均>0.05)。

**2.3 意识恢复组与意识未恢复组不同时间点 NSE 和 S100 蛋白水平的变化(表 1):**意识未恢复组各时间点 NSE 和 S100 蛋白水平均高于意识恢复组及健康对照组,其中 NSE 以 ROSC 后 12、48 和 72 h, S100 蛋白水平以 ROSC 后 2、12、48 和 72 h 明显高于意识恢复组,差异有统计学意义( $P$ 均<0.01)。与健康对照组比较,意识恢复组 12 h 和 24 h 的 NSE 水平与 12 h 的 S100 蛋白水平均明显升高,差异有统计学意义( $P$ 均<0.05)。

**2.4 NSE 和 S100 蛋白水平对 CA 患者意识恢复的诊断意义(表 2,图 1):**按所绘制的 ROC 曲线,NSE 和 S100 蛋白在两种诊断方法曲线下面积(AUC)分别为 0.848 ( $P=0.000$ )和 0.896 ( $P=0.000$ ),说明对判断 CA 患者 ROSC 后能否恢复意识具有较高的诊断意义,且两种诊断方法之间比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。以约登指数(Youden)中最大的一点为临界值,得出 NSE 的临界值为 45.6  $\mu\text{g/L}$ , S100 蛋白的临界值为 0.165  $\mu\text{g/L}$ ,以此值计算不同时间点的灵敏度、特异度、PPV、NPV 及准确率。

表 1 各组患者 ROSC 后不同时间点 NSE 和 S100 蛋白水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

Table 1 Comparison of the levels of NSE and S100 protein at different time points of ROSC in each group( $\bar{x} \pm s$ )

指标	组别	例数(例)	2 h	12 h	24 h	48 h	72 h
NSE ( $\mu\text{g/L}$ )	意识恢复组	6	32.91±14.53	29.24±11.44 <sup>△**</sup>	64.54±40.12 <sup>△</sup>	19.77±7.87 <sup>**</sup>	24.02±12.29 <sup>**</sup>
	意识未恢复组	19	86.50±107.42 <sup>△</sup>	128.00±127.28 <sup>△△</sup>	129.47±118.84 <sup>△△</sup>	214.66±136.46 <sup>△△</sup>	198.43±130.89 <sup>△△</sup>
	健康对照组	7	16.02±4.02	16.02±4.02	16.02±4.02	16.02±4.02	16.02±4.02
S100 蛋白 ( $\mu\text{g/L}$ )	意识恢复组	6	0.12±0.08 <sup>**</sup>	0.09±0.04 <sup>△**</sup>	1.25±1.45	0.13±0.14 <sup>**</sup>	0.07±0.05 <sup>**</sup>
	意识未恢复组	19	4.03±8.93	7.25±11.73 <sup>△</sup>	4.96±9.59	2.25±2.23 <sup>△△</sup>	1.04±0.83 <sup>△△</sup>
	健康对照组	7	0.04±0.02	0.04±0.02	0.04±0.02	0.04±0.02	0.04±0.02

注:与健康对照组同期比较; $\Delta P < 0.05$ , $\Delta\Delta P < 0.01$ ;与意识未恢复组同期比较; $** P < 0.01$

表 2 患者 ROSC 后不同时间点 NSE 与 S100 蛋白的灵敏度、特异度、PPV、NPV 及准确率

Table 2 Sensitivity, specificity, PPV, NPV and accuracy of NSE and S100 protein at different time points of ROSC

指标	时间点	AUC	P 值	灵敏度(%)	特异度(%)	PPV(%)	NPV(%)	准确率(%)
NSE	2 h	0.656	0.396	63.2	80.0	92.3	36.3	66.7
	12 h	0.813	0.089	66.7	100.0	100.0	50.0	75.0
	24 h	0.563	0.731	71.4	50.0	76.9	42.9	65.0
	48 h	1.000	0.007	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
	72 h	0.938	0.017	88.9	100.0	100.0	85.7	93.3
S100 蛋白	2 h	0.969	0.011	94.4	100.0	100.0	80.0	95.5
	12 h	0.844	0.062	88.9	100.0	100.0	75.0	91.7
	24 h	0.469	0.865	92.9	66.7	86.7	80.0	85.0
	48 h	0.938	0.017	91.7	83.3	91.7	83.3	88.9
	72 h	0.969	0.011	90.0	100.0	100.0	85.7	93.8

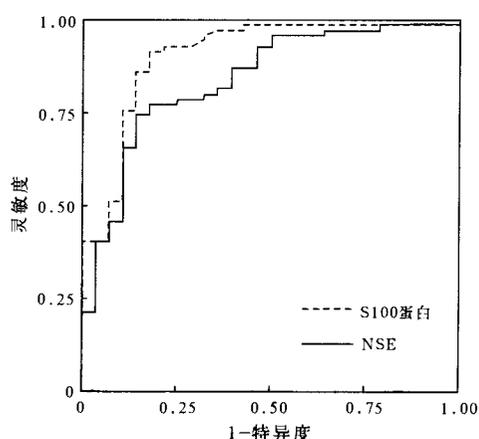


图 1 NSE 与 S100 蛋白的 ROC 曲线

Figure 1 ROC curves of NSE and S100 protein

### 3 讨论

CA 后脑血流急剧减少, 导致意识丧失。脑血流低于正常的 20% 时, 神经细胞的活性受到损害。脑血流低灌注持续时间越长, 脑细胞功能障碍越重, 甚至出现脑细胞死亡。若 CPR 成功, 则大脑重新得到血流灌注, 但由于存在缺血/再灌注, 可出现脑细胞水肿、血液凝固性增加、血小板聚集、血管痉挛、脑血流明显减少。低灌注状态可持续 18~24 h 后进入恢复期, 部分患者局部脑血流改善, 细胞功能恢复, 大部分患者则始终处于低灌注状态, 广泛的脑细胞损伤, 导致永久性昏迷或灌注继续减少, 最后脑死亡。

**3.1 NSE:** NSE 占脑全部可溶性蛋白的 1.5%, 周围神经中含量远低于脑, 当脑损伤时, 细胞膜完整性被破坏, 由于 NSE 不与细胞内肌动蛋白结合, 故易从细胞内释放出来, 并迅速进入细胞间隙, 进而释放入脑脊液, 或通过血脑屏障进入外周血。Schoerkuher 等<sup>[2]</sup>研究发现, ROSC 后 12、24、48 和 72 h 患者血清中 NSE 水平越高, 神经功能的预后越差, 故认为 CPR 后 72 h 内血清 NSE 水平是评价神经功能预后有价值的辅助检查手段。

**3.2 S100 蛋白:** S100 蛋白是一种酸性钙结合蛋白, 主要存在于中枢神经系统各部位的星状神经胶质细胞溶液中。Rosen 等<sup>[3]</sup>最早将 S100 蛋白用于评估 CA 后的脑缺血, 发现其预测病死率准确性极高, 而 Botliger 等<sup>[11]</sup>则动态观察了非外伤性 CA 患者 CPR 后血中 S100 蛋白的变化, 发现有明确脑损伤患者的血清 S100 蛋白水平明显高于无脑损伤者。

本研究中意识恢复组 NSE 在早期轻度增高, 并于 24 h 内达到峰值后迅速下降, 而 S100 蛋白早期仅轻微升高, 大部分甚至在正常范围内, 除 CPR 后 12 h 外, 其他时间点 S100 蛋白水平与健康对照组比较差异无统计学意义。说明 NSE 和 S100 蛋白水平低的 CPR 患者脑缺血、缺氧所造成的脑损害范围较小, 并能于再灌注后迅速恢复血流, 因此脑水肿程度轻, 预后良好。意识未恢复组患者各时间点的 S100 蛋白水平均高于健康对照组, 并于 12 h 达到高峰, 之后略有下降, 但始终高于正常, 而 NSE 早期即明显升高, 并逐渐增高且居高不下, 说明脑损害范围大, 或复苏后大脑始终处于低灌注状态, 使神经元及神经胶质细胞持续损伤; 造成永久性神经功能障碍, 甚至脑死亡。许多研究中将 CPR 后脑损伤与重型颅脑损伤比较, 结果发现 S100 蛋白水平在两组间无显著差异, 说明 S100 蛋白的释放与脑损害的程度有关, 而与其原发疾病无关<sup>[9-10]</sup>。故本研究分组中未把脑源性损伤所致 CA 者除外。

**3.3 两种诊断方法的灵敏度和特异度:** NSE 的释放代表神经元的损害, 因为即使短暂的脑局部供血障碍也会造成 NSE 水平增高, 说明 NSE 灵敏度高; S100 蛋白的释放代表神经胶质细胞的损害, 轻度损伤通常不会使其增高, 当其明显高于正常时通常是病情严重的预示。说明神经元与神经胶质细胞对缺血的敏感性不同, 神经元对缺血更敏感, 因而在脑缺血时神经元更易受损。

ROC 曲线是将诊断试验结果划分为若干临界点,以每个临界点对应的灵敏度为纵坐标,1-特异性为横坐标,作图得到的曲线,是一种全面、准确评价诊断试验的有效工具。本研究中的 S100 蛋白以 0.165  $\mu\text{g/L}$  为临界值,ROSC 后 2 h 其敏感度、特异性、PPV、NPV 及准确率最高,与 Said 等<sup>[4]</sup>的研究结果相近;NSE 以 45.6  $\mu\text{g/L}$  为临界值,则 ROSC 后 48 h 各指标最为满意,均达到 100.0%,其次为 72 h 时,此结果与 Zingier 等<sup>[12]</sup>的观察结果一致。综合分析表明,判断 CA 患者 CPR 后脑损伤程度及意识能否恢复,超早期以 ROSC 后 2 h 的 S100 蛋白水平为诊断指标较理想,48 h 后则以 NSE 水平作为诊断指标更理想,并能对前者出现假阴性的病例有补充诊断的作用,因此两者联合可提高诊断的准确率。

综上所述,NSE 与 S100 蛋白均能作为 CPR 后患者神经功能预后的评价指标。血清 NSE 和 S100 蛋白水平增高与脑损伤的严重程度相关,NSE、S100 蛋白水平增高者,脑损伤程度重,意识恢复的可能性小,且当 NSE、S100 蛋白水平超过一定数值后,预示着意识很难恢复;而动态观察则提示,持续增高者预后差。因此,两者联合动态观察,对严重而持续的脑损伤更有诊断价值。

#### 参考文献:

- 1 沈洪,王士雯. 2003;中国心肺复苏的关注问题[J]. 中国危重病急救医学,2003,15(5):262-264.
- 2 Schoerhuber W, Kittler H, Sterz F, et al. Time course of serum neuron-specific enolase, a predictor of neurological outcome in patients resuscitated from cardiac arrest[J]. Stroke, 1999, 30(8): 1598-1603.
- 3 Rosen H, Rosengren H, Herlitz J, et al. Increased serum levels of the S-100 protein are associated with hypoxic brain damage after cardiac arrest[J]. Stroke, 1998, 29(2):473-477.
- 4 Said Hachimi-Idrissi, Marcel Van der Auwera, Johan Schiettecatte, et al. S-100 protein as early predictor of regaining consciousness after out of hospital cardiac arrest[J]. Resuscitation, 2002, 53(3):251-257.
- 5 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.
- 6 Fogel W, Krieger D, Veith M, et al. Serum neuron-specific enolase as early predictor of outcome after cardiac arrest[J]. Crit Care Med, 1997, 25(7):1133-1138.
- 7 Abraha H D, Butterworth R J, Bath P M, et al. Serum S-100 protein, relationship to clinical outcome in acute stroke[J]. Ann Clin Biochem, 1997, 34(Pt 4):366-370.
- 8 Meynaar I A, Straaten H M, van der Wetering J, et al. Serum neuron-specific enolase predicts outcome in post-anoxic coma: a prospective cohort study[J]. Intensive Care Med, 2003, 29(2): 189-195.
- 9 Mussack T, Biberthaler P, Kanz K G, et al. S-100b, sE-selectin, and sP-selectin for evaluation of hypoxic brain damage in patients after cardiopulmonary resuscitation: pilot study[J]. World J Surg, 2001, 25(5):539-544.
- 10 Mussack T, Biberthaler P, Gippner-Steppert C, et al. Early cellular brain damage and systemic inflammatory response after cardiopulmonary resuscitation or isolated severe head trauma: a comparative pilot study on common pathomechanisms[J]. Resuscitation, 2001, 49(2):193-199.
- 11 Bottiger B W, Mobes S, Glatzer R, et al. Astroglial protein S-100 is an early and sensitive marker of hypoxic brain damage and outcome after cardiac arrest in humans[J]. Circulation, 2001, 103(22):2694-2698.
- 12 Zingler V C, Krumm B, Bertsch T, et al. Early prediction of neurological outcome after cardiopulmonary resuscitation: a multimodal approach combining neurobiochemical and electrophysiological investigations may provide high prognostic certainty in patients after cardiac arrest[J]. Eur Neurol, 2003, 49(2):79-84.

(收稿日期:2007-07-07)

(本文编辑:李银平)

## • 科研新闻速递 •

### 休克复苏后中性粒细胞浸润具有时间依赖性和组织特异性

出血性休克常规复苏(CR)早期循环中的中性粒细胞和血管内皮细胞活化能增强全身炎症反应,并释放过氧化物,导致组织器官损伤。直接腹膜复苏(DPR,即在腹膜内滴注一种临床腹膜透析液)能够通过增加组织灌注以减轻全身炎症和水肿。为确定辅助 DPR 对中性粒细胞活化和组织水肿的影响,美国学者进行了以下实验。他们将麻醉大鼠放血使平均动脉压降至伤前水平的 40%,维持 60 min;然后将动物随机分为两组:一组采用放血+回输 2 倍盐水的 CR 组,另一组为放血+CR 辅助 DPR 30 ml 腹膜透析液腹腔内注射。放血前和复苏后 1、2、4 和 24 h 测定反映中性粒细胞浸润的标志酶组织髓过氧化物酶(MPO)水平以及肠道、肺和肝脏组织的含水量。出血性休克复苏后 1、2 和 4 h 两种复苏方式组 MPO 水平在所有组织中都近似直线增高,复苏后 24 h 回落至伤前水平,与单独 CR 比较,辅助 DPR 能减轻 CR 导致的肠道和肺液体滞留,并维护其相对正常的组织含水量( $n=7, F=10.1, P<0.01$ )。研究者认为,出血性休克和复苏能引起具有时间依赖性和器官特异性的中性粒细胞浸润,可以根据测定组织 MPO 水平判断中性粒细胞浸润情况。DPR 调节内脏血流量不能减轻组织器官的中性粒细胞浸润,提示中性粒细胞浸润是失血引起的一种血液流变学变化。中性粒细胞介导的组织损伤可发生在出血性休克复苏后的第 1 个 4 h, DPR 可促进液体转运和改善组织水肿。

耿世佳,编译自《J Surg Res》,2007,143(1):119-125;胡森,审校