

· 论 著 ·

# 血清 S100 $\beta$ 和肌钙蛋白 I 与动脉瘤性蛛网膜下腔出血患者临床预后的关联性

唐文俊, 廖勇仕

南华大学附属第二医院神经外科, 湖南 衡阳 421000

**摘要:** **目的** 分析动脉瘤性蛛网膜下腔出血(aSAH)患者血清 S100 $\beta$  和肌钙蛋白 I 水平与其临床预后的关联性。**方法** 前瞻性选择 2013 年 1 月至 2015 年 12 月收治的 aSAH 患者 50 例作为研究组,同时选择 50 例健康成人作为对照组。主要观察指标为两组研究对象血清 S100 $\beta$  和肌钙蛋白 I 水平。同时根据出院时改良 Rankin 量表(mRS)将 aSAH 患者分为预后不良组(mRS 评分 $\geq 3$ )和预后良好组(mRS 评分 $\leq 2$ ),采用 ELISA 法检测血清 S100 $\beta$  水平,采用全自动免疫分析仪检测血清肌钙蛋白 I 水平。比较研究组与对照组及研究组中预后不良组与预后良好组患者的血清 S100 $\beta$ 、肌钙蛋白 I 水平,分析二者在 aSAH 的诊断及预后预测中的价值。**结果** 与对照组比,研究组患者 S100 $\beta$  水平[(1.59 $\pm$ 0.40) $\mu$ g/L vs (0.40 $\pm$ 0.11) $\mu$ g/L, $P=0.000$ ]和肌钙蛋白 I 水平显著升高[(0.61 $\pm$ 0.16) $\mu$ g/L vs (0.14 $\pm$ 0.04) $\mu$ g/L, $P=0.000$ ]。与预后良好组相比,预后不良组患者 S100 $\beta$  水平显著升高[(1.77 $\pm$ 0.36) $\mu$ g/L vs (1.42 $\pm$ 0.36) $\mu$ g/L, $P=0.001$ ];肌钙蛋白 I 水平差异则无统计学意义[(0.63 $\pm$ 0.14) $\mu$ g/L vs (0.59 $\pm$ 0.17) $\mu$ g/L, $P=0.342$ ]。S100 $\beta$  在诊断患者预后不良中 ROC 曲线下面积为 0.758(95% CI:0.625~0.891, $P=0.002$ );肌钙蛋白 I 在诊断患者预后不良中曲线下面积为 0.596(95% CI:0.434~0.758, $P=0.244$ )。**结论** 血清 S100 $\beta$  在预测 aSAH 患者的临床预后中具有良好的应用价值。

**关键词:** 动脉瘤; 蛛网膜下腔出血; 血清 S100 $\beta$ ; 肌钙蛋白 I

中图分类号: R 743.35 文献标识码: A 文章编号: 1674-8182(2017)01-0031-04

## Association of serum S100 $\beta$ and troponin I with clinical outcomes in aneurysmal subarachnoid hemorrhage patients

TANG Wen-jun, LIAO Yong-shi

Department of Neurosurgery, The Second Hospital University of South China, Hengyang, Hunan 421000, China

Corresponding author: LIAO Yong-shi, E-mail: Liaoy66@163.com

**Abstract: Objective** To investigate the association of serum S100 $\beta$  and troponin I with clinical outcomes in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage(aSAH). **Methods** Fifty patients with aSAH received and cured from January 2013 to December 2015 were prospectively collected (research group), and 50 healthy adults were selected as control group. According to modified Rankin Scale (mRS) score at the time of discharged from hospital, the patients in research group were re-divided into poor prognosis group(mRS score $\geq 3$ ) and good prognosis group (mRS score $\leq 2$ ). Enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) method was used to detect level of serum S100 $\beta$ . Automatic immune analyzer was used to detect level of serum troponin I. The levels of serum S100 $\beta$  and troponin I were compared between research group and control group, as well as between poor prognosis group and good prognosis group. The values of serum S100 $\beta$  and troponin I for the diagnosis of aSAH and for the prediction of clinical outcome were analyzed. **Results** Levels of serum S100 $\beta$  and troponin I in research group significantly increased compared with those in control group [(1.59 $\pm$ 0.40) $\mu$ g/L vs (0.40 $\pm$ 0.11) $\mu$ g/L, $P=0.000$ ;(0.61 $\pm$ 0.16) $\mu$ g/L vs (0.14 $\pm$ 0.04) $\mu$ g/L, $P=0.000$ ]. Compared with good prognosis group, level of serum S100 $\beta$  in poor prognosis group significantly increased [(1.77 $\pm$ 0.36) $\mu$ g/L vs (1.42 $\pm$ 0.36) $\mu$ g/L, $P=0.001$ ], but troponin I level showed no significant difference between two groups[(0.63 $\pm$ 0.14) $\mu$ g/L vs (0.59 $\pm$ 0.17) $\mu$ g/L, $P=0.342$ ]. The area under a receiver operating characteristic curve(ROC) of S100 $\beta$  for the diagnosis of poor prognosis was 0.758(95% CI:0.625~0.891, $P=0.002$ ), while the area under ROC of troponin I for the diagnosis of poor prognosis was 0.596(95% CI:0.434~0.758, $P=0.244$ ), and this indicated that S100 $\beta$  had higher accuracy for the diagnosis of poor

prognosis in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. **Conclusion** Serum S100 $\beta$  has a good clinical value for predicting clinical outcomes in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage.

**Key words:** Aneurysm; Subarachnoid hemorrhage; Serum S100 $\beta$ ; Troponin I

动脉瘤性蛛网膜下腔出血 (aneurysm subarachnoid hemorrhage, aSAH) 是导致脑卒中患者预后不良的一个主要因素,其发病率约占脑卒中患者的 3%<sup>[1-2]</sup>, 占有自发性蛛网膜下腔出血的 85% 左右<sup>[3]</sup>。早期预测患者的临床预后对指导临床治疗具有十分重要的意义,但是目前对于 aSAH 患者临床预后的评估仍停留在临床分级法。随着现代医学的发展,各类疾病中均出现了预测患者临床预后的血清生物学指标,但是用于 aSAH 预后预测者则较为缺乏。血清 S100 $\beta$  是一种中枢神经系统星形胶质细胞内蛋白,研究显示 S100 $\beta$  浓度与中枢神经系统损伤紧密相关,aSAH 患者 S100 $\beta$  水平显著高于健康成人<sup>[4]</sup>。另外,研究同样显示肌钙蛋白 I 水平与 aSAH 患者预后有关<sup>[5-6]</sup>,但相关研究较少,需要进一步证实。本研究旨在探血清 S100 $\beta$  和肌钙蛋白 I 与 aSAH 患者临床预后的关联性。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 前瞻性选择 2013 年 1 月至 2015 年 12 月我院收治的 aSAH 患者 50 例,纳入标准:(1)头颅 CT 确诊为蛛网膜下腔出血 (SAH);(2)年龄  $\geq 18$  岁且  $\leq 75$  岁;(3)入院离发病不超过 24 h;(4)脑血管造影明确的责任动脉瘤;(5)患者或亲属签署知情同意书。排除标准:(1)原发性脏器功能不全;(2)脑梗死、脑出血既往史;(3)住院期间转院或放弃治疗;(4)不配合治疗。共选择符合纳入标准的 aSAH 患者 58 例,排除 1 例合并慢性肾功能不全,1 例合并慢性肝功能不全,2 例既往脑梗死,1 例脑出血既往史,2 例治疗期间转院,1 例不配合治疗,结果共纳入 50 例 aSAH 患者作为研究组。同时选择 50 例年龄和性别匹配的健康成人作为对照组。研究组男性 32 例,女性 18 例;年龄 20 ~ 73 (54.34  $\pm$  12.42) 岁。对照组男性 32 例,女性 18 例;年龄 20 ~ 73 (52.38  $\pm$  12.38) 岁。两组对象的性别和年龄等差异无统计学意义 ( $P$  均  $> 0.05$ )。本研究通过我院伦理委员会批准。

**1.2 亚组设置** 改良 Rankin 量表 (mRS) 评分标准,0 分为完全无临床症状;1 分为虽然有症状,但未见明显残障,能完成所有经常从事的职责和活动;2 分为轻度残障,虽然不能完成所有以前能从事的活动,但能处理个人事务而不需帮助;3 分为中度残障,需要

一些协助才能处理个人事务,但行走不需要协助;4 分为重度残障,离开他人协助不能行走,以及不能照顾自己的身体需要;5 分为严重残障,卧床不起、大小便失禁、需持续护理和照顾;6 分为死亡。根据出院时 mRS 评分,将 aSAH 患者分为预后不良组 (mRS 评分  $\geq 3$ ) 24 例和预后良好组 (mRS 评分  $\leq 2$ ) 26 例。

**1.3 数据收集** 主要观察指标为血清 S100 $\beta$  和肌钙蛋白 I。测定方法:(1) S100 $\beta$ , 清晨空腹条件下抽取研究对象肘静脉血,离心后取上层血清,使用 ELISA 法测定 (S100 $\beta$  ELISA 试剂盒:中国武汉博士德生物工程有限公司);(2) 肌钙蛋白 I, 使用全自动免疫分析仪 (型号 AXSYM Tm 型) 分析肌钙蛋白 I。

**1.4 统计学方法** 本研究中所有的数据分析均使用 SPSS22.0 完成。经检测,本研究中 S100 $\beta$  和肌钙蛋白 I 检测数据均符合正态分布,以  $\bar{x} \pm s$  表示,使用独立样本  $t$  检验进行分析。使用 ROC 曲线分析 S100 $\beta$  和肌钙蛋白 I 在诊断 aSAH 患者预后不良中的诊断价值。 $P < 0.05$  表示差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 研究组与对照组 S100 $\beta$  和肌钙蛋白 I 水平比较** 与对照组相比,研究组患者 S100 $\beta$  水平和肌钙蛋白 I 水平均显著升高 ( $P$  均  $< 0.01$ )。见表 1。

**2.2 aSAH 患者预后不良组与预后良好组 S100 $\beta$  和肌钙蛋白 I 水平比较** 与预后良好组患者相比,预后不良组患者 S100 $\beta$  水平显著升高 ( $P < 0.01$ ), 肌钙蛋白 I 水平差异则无统计学意义 ( $P = 0.342$ )。见表 2。

**2.3 S100 $\beta$  和肌钙蛋白 I 在诊断 aSAH 患者预后不良中的临床价值** S100 $\beta$  在诊断 aSAH 患者预后不良中 ROC 曲线下面积为 0.758 (95% CI: 0.625 ~ 0.891,  $P = 0.002$ ); 肌钙蛋白 I 在诊断患者预后不良中曲线下面积为 0.596 (95% CI: 0.434 ~ 0.758,  $P = 0.244$ ), 表明 S100 $\beta$  对预测 aSAH 患者预后不良有较高的价值。见图 1。

表 1 研究组与对照组血清 S100 $\beta$  和肌钙蛋白 I 水平比较 ( $\mu\text{g/L}, \bar{x} \pm s$ )

组别	例数	S100 $\beta$	肌钙蛋白 I
研究组	50	1.59 $\pm$ 0.40	0.61 $\pm$ 0.16
对照组	50	0.40 $\pm$ 0.11	0.14 $\pm$ 0.04
$t$ 值		20.373	20.571
$P$ 值		0.000	0.000

表 2 aSAH 患者预后不良与预后良好组 S100 $\beta$  和肌钙蛋白 I 水平比较 ( $\mu\text{g/L}, \bar{x} \pm s$ )

组别	例数	S100 $\beta$	肌钙蛋白 I
预后不良组	24	1.77 $\pm$ 0.36	0.63 $\pm$ 0.14
预后良好组	26	1.42 $\pm$ 0.36	0.59 $\pm$ 0.17
<i>t</i> 值		3.486	0.960
<i>P</i> 值		0.001	0.342

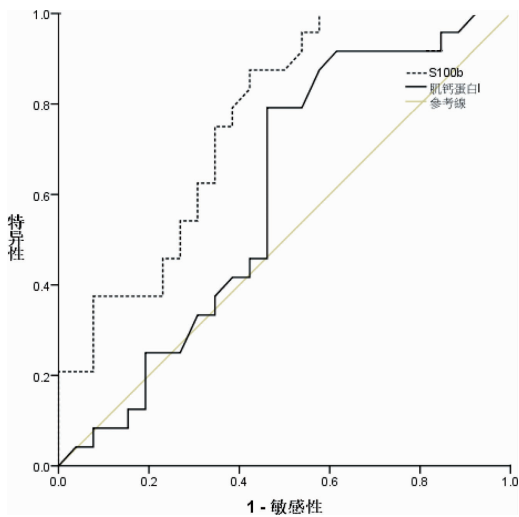


图 1 S100 $\beta$  和肌钙蛋白 I 诊断 aSAH 患者预后不良的 ROC 曲线

### 3 讨论

目前对于 aSAH 的病情评估的主要方法是半定量的神经能量量表评估,主要有 mRS、Hunt 分级、Hess 分级和 Botterell 分级等,其中 mRS 是针对患者出院时功能恢复情况进行的分级评分,其主要针对患者的临床预后<sup>[7-8]</sup>,研究显示 mRS 与患者的临床预后紧密相关,从而被广泛应用于临床<sup>[9-10]</sup>。本研究采用 mRS 评分将 aSAH 患者分为预后不良组和预后良好组,结果发现预后不良组患者 S100 $\beta$  水平显著高于预后良好组。作者采用 ROC 曲线探讨 S100 $\beta$  在诊断 aSAH 患者预后中的价值,结果发现 S100 $\beta$  在诊断患者预后不良中 ROC 曲线下面积为 0.758 (95% CI:0.625 ~ 0.891),表明 S100 $\beta$  不仅与 aSAH 的发生有关,还与病情严重度紧密相关。另外,虽然 aSAH 患者肌钙蛋白 I 水平显著高于健康成人,但是在预后不良患者与预后良好患者其水平差异无统计学意义,且肌钙蛋白 I 在诊断患者预后不良中曲线下面积为 0.596 (95% CI:0.434 ~ 0.758),表明肌钙蛋白 I 虽然与 aSAH 有关,但是与病情严重度相关性较差。作为一种心肌损伤标志物,肌钙蛋白 I 最近几年被发现与 SAH 患者院内病死率具有一定的关联性<sup>[11-12]</sup>。2015 年 Baydin 等<sup>[13]</sup>研究发现非创伤性 SAH 患者肌钙蛋白 I 显著高于健康成人,与患者病情严重度明显相关( $r=0.461, P=0.012$ )。Zhang 等<sup>[11]</sup>的一项 me-

ta 分析共纳入了 2 214 例 SAH 患者,结果发现 30% 的患者出现肌钙蛋白升高,肌钙蛋白升高与迟发性脑缺血 ( $RR=1.48, 95\% CI:1.23 \sim 1.79$ ) 和死亡 ( $RR=2.53, 95\% CI:2.04 \sim 3.12$ ) 显著相关。然而 Gupte 等<sup>[14]</sup>2013 年的报道则显示虽然有 23% 的 SAH 患者肌钙蛋白 I 水平显著升高,但多因素 Logistic 回归分析显示肌钙蛋白 I 并非患者院内死亡的独立危险因素。该研究结果与上述研究不同,原因可能是上述研究纳入了多种病因引起的 SAH 患者,不同病因导致的 SAH 其肌钙蛋白 I 水平可能存在差异。本研究中仅纳入了由动脉瘤引起的 SAH,患者基线拟合度更好,因此具有一定的临床意义。

1965 年 Moore 等发现了 S100 蛋白,经过半个多世纪的研究,已证实 S100 $\beta$  是中枢神经系统损伤的一个可靠指标<sup>[15-16]</sup>。2015 年杨波等<sup>[17]</sup>研究表明 S100 $\beta$  蛋白与 aSAH 患者短期预后紧密相关。有研究纳入了 25 例 aSAH 患者,结果同样发现 S100 $\beta$  与病情严重度分级 (HH/F 分级) 显著相关。2010 年 Turck 等<sup>[18]</sup>研究同样证实随着 aSAH 病情严重度的增加,肌钙蛋白 I 和 S100 $\beta$  水平均升高。上述研究结果支持本研究,本研究显示 S100 $\beta$  不仅与 aSAH 的发生有关,还与病情严重度紧密相关,因此可以考虑将 S100 $\beta$  作为 aSAH 早期诊断的一个指标。

本研究的主要优点是相比较国内外的一些研究,仅纳入 aSAH 患者,病因单一,因此患者基线较好。主要不足是未能探讨肌钙蛋白 I 和 S100 $\beta$  与其他病因型 SAH 的关联性,这有待今后进一步研究。

### 参考文献

- [1] Ziembra-Davis M, Bohnstedt BN, Payner TD, et al. Incidence, epidemiology, and treatment of aneurysmal subarachnoid hemorrhage in 12 midwest communities [J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2014, 23 (5): 1073 - 1082.
- [2] Kaloostian P, Westhout F, Taylor CL. Epidemiology of death from aneurysmal subarachnoid hemorrhage in New Mexico [J]. J Neurointerv Surg, 2013, 5 (5): 410 - 412.
- [3] 黄清海, 杨鹏飞. 中国动脉瘤性蛛网膜下腔出血诊疗指导规范 [J]. 中国脑血管病杂志, 2016, 13 (7): 384 - 392.
- [4] Azurmendi L, Degos V, Tiberti N, et al. Neopterin plasma concentrations in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: correlation with infection and long-term outcome [J]. J Neurosurg, 2016, 124 (5): 1287 - 1299.
- [5] Prunet B, Basely M, D'Aranda E, et al. Impairment of cardiac metabolism and sympathetic innervation after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a nuclear medicine imaging study [J]. Crit Care, 2014, 18 (3): R131.

限于目前尚缺乏对结核潜伏性感染诊断的金标准,故无法对  $\gamma$ -干扰素释放试验进行诊断效能的分析。

综上所述, $\gamma$ -干扰素释放试验在诊断原发女性不孕患者潜伏性结核感染中具有重要的临床价值。

#### 参考文献

- [1] Aziz MU, Anwar S, Mahmood S. Hysterosalpingographic evaluation of primary and secondary infertility[J]. Pak J Med Sci, 2015, 31(5): 1188 - 1191.
- [2] Kazemijalish H, Ramezani Tehrani F, Behboudi-Gandevani S, et al. The Prevalence and Causes of Primary Infertility in Iran: A Population-Based Study[J]. Glob J Health Sci, 2015, 7(6): 226 - 232.
- [3] Wanyoike-Gichuhi J, Parkar R. Atypical Tuberculosis Presenting with Primary Infertility and Endometrial Calcification[J]. East Afr Med J, 2014, 91(11): 423 - 426.
- [4] Hamilton CD, Swaminathan S, Christopher DJ, et al. RePORT International: Advancing Tuberculosis Biomarker Research Through Global Collaboration[J]. Clin Infect Dis, 2015, 61Suppl 3: S155 - S159.
- [5] WHO global tuberculosis control report 2010. Summary[J]. Cent Eur J Public Health, 2010, 18(4): 237.
- [6] Murray JF, Schraufnagel DE, Hopewell PC. Treatment of Tuberculosis. A Historical Perspective[J]. Ann Am Thorac Soc, 2015, 12(12): 1749 - 1759.
- [7] Nam SJ, Cho YJ. The successful treatment of refractory respiratory failure due to miliary tuberculosis: Survival after prolonged extracor-

poreal membrane oxygenation support[J]. Clin Respir J, 2016, 10(3): 393 - 399.

- [8] Stelzmueller I, Huber H, Wunn R, et al.  $^{18}$ F-FDG PET/CT in the Initial Assessment and for Follow-up in Patients With Tuberculosis[J]. Clin Nucl Med, 2016, 41(4): e187 - e194.
- [9] 邓瑞芳. CT 与 MRI 影像学诊断脊柱结核的差异[J]. 中国医疗器械杂志, 2015, 39(4): 302 - 303.
- [10] Buchwald UK, Adetifa IM, Bottomley C, et al. Broad adaptive immune responses to M. tuberculosis antigens precede TST conversion in tuberculosis exposed household contacts in a TB-endemic setting[J]. PLoS One, 2014, 9(12): e116268.
- [11] Kruczak K, Duplaga M, Sanak M, et al. Comparison of IGRA tests and TST in the diagnosis of latent tuberculosis infection and predicting tuberculosis in risk groups in Krakow, Poland[J]. Scand J Infect Dis, 2014, 46(9): 649 - 655.
- [12] Santin M, García-García JM, Domínguez J, et al. Guidelines for the use of interferon-gamma release assays in the diagnosis of tuberculosis infection[J]. Enferm Infecc Microbiol Clin, 2016, 34(5): 303.
- [13] Lalvani A, Pareek M. A 100 year update on diagnosis of tuberculosis infection[J]. Br Med Bull, 2010, 93: 69 - 84.
- [14] Diel R, Loddenkemper R, Meywald-Walter K, et al. Predictive value of a whole blood IFN-gamma assay for the development of active tuberculosis disease after recent infection with Mycobacterium tuberculosis[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2008, 177(10): 1164 - 1170.

收稿日期: 2016-07-17 修回日期: 2016-08-07 编辑: 石嘉莹

(上接第 33 页)

- [6] Malik AN, Gross BA, Rosalind Lai PM, et al. Neurogenic Stress Cardiomyopathy After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage[J]. World Neurosurg, 2015, 83(6): 880 - 885.
- [7] Ivanov A, Linninger A, Hsu CY, et al. Correlation between angiographic transit times and neurological status on admission in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage[J]. J Neurosurg, 2016, 124(4): 1093 - 1099.
- [8] Wong GK, Nung RC, Sitt JC, et al. Location, infarct load, and 3-month outcomes of delayed cerebral infarction after aneurysmal subarachnoid hemorrhage[J]. Stroke, 2015, 46(11): 3099 - 3104.
- [9] Konczalla J, Schuss P, Platz J, et al. Clinical outcome and prognostic factors of patients with angiogram-negative and non-perimesencephalic subarachnoid hemorrhage: benign prognosis like perimesencephalic SAH or same risk as aneurysmal SAH? [J]. Neurosurg Rev, 2015, 38(1): 121 - 127.
- [10] Helbok R, Schiefecker AJ, Beer R, et al. Early brain injury after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a multimodal neuromonitoring study[J]. Crit Care, 2015, 19(1): 75.
- [11] Zhang L, Wang Z, Qi S. Cardiac Troponin Elevation and Outcome after Subarachnoid Hemorrhage: A Systematic Review and Meta-analysis[J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2015, 24(10): 2375 - 2384.
- [12] Oras J, Grivans C, Dalla K, et al. High-Sensitive Troponin T and N-

Terminal Pro B-Type Natriuretic Peptide for Early Detection of Stress-Induced Cardiomyopathy in Patients with Subarachnoid Hemorrhage[J]. Neurocrit Care, 2015, 23(2): 233 - 242.

- [13] Baydin A, Amanvermez R, Tuncel OK, et al. Ischemia-modified albumin is not better than creatine kinase-MB and cardiac troponin I in predicting a cardiac injury in nontraumatic subarachnoid hemorrhage[J]. Am J Emerg Med, 2015, 33(4): 488 - 492.
- [14] Gupte M, John S, Prabhakaran S, et al. Troponin elevation in subarachnoid hemorrhage does not impact in-hospital mortality[J]. Neurocrit Care, 2013, 18(3): 368 - 373.
- [15] Simon-Pimmel J, Lorton F, Guiziou N, et al. Serum S100 $\beta$  neuroproteins reduces use of cranial computed tomography in children after minor head trauma[J]. Shock, 2015, 44(5): 410 - 416.
- [16] Patro N, Naik A, Patro IK. Differential temporal expression of S100 $\beta$  in developing rat brain[J]. Front Cell Neurosci, 2015, 9(3): 87.
- [17] 杨波, 刘艳芳, 边立衡, 等. 血浆 S100B 蛋白预测动脉瘤性蛛网膜下腔出血短期预后及并发症的研究[J]. 中国神经精神疾病杂志, 2015, 41(11): 674 - 678.
- [18] Turck N, Vutskits L, Sanchez-Pena P, et al. A multiparameter panel method for outcome prediction following aneurysmal subarachnoid hemorrhage[J]. Intensive Care Med, 2010, 36(1): 107 - 115.

收稿日期: 2016-08-03 修回日期: 2016-09-02 编辑: 石嘉莹