

血清 S100B 和髓鞘碱性蛋白与早产儿 脑室周围白质软化的相关性研究

张应金 梁凤潇 李剑峰

【摘要】目的 探讨脑白质损伤(PVL)早产儿血清 S100B 及髓鞘碱性蛋白(MBP)水平的变化及其与预后判定的关系。**方法** 选择 2010 年 7 月 1 日至 2012 年 12 月 31 日于暨南大学附属顺德妇幼保健院新生儿科住院的出生胎龄 <34 孕周的 121 例早产儿为研究对象,并根据头颅超声检查及 MRI 检查结果,将结果提示有 PVL 表现的 78 例早产儿纳入 PVL 组,将结果未见明显异常的 43 例早产儿纳入正常组。两组早产儿一般情况比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。所有患儿出院后每 3 个月随访 1 次,并采用《Gesell 量表》测定患儿运动及智力发育商直至患儿纠正胎龄达 1 岁。根据早产儿生后第 7 天的血清 MBP ($>10.0 \mu\text{g/L}$)及 S100B($>4.5 \mu\text{g/L}$)水平,再将其分为 1 组(正常早产儿)、2 组(血清 S100B 和 MBP 水平明显下降的 PVL 早产儿)及 3 组(血清 MBP 和 S100B 持续升高的 PVL 早产儿)。本研究遵循的程序符合暨南大学附属顺德妇幼保健院人体试验委员会所制定的伦理学标准,得到该委员会批准,分组征得受试对象监护人的知情同意,并为之签署临床研究知情同意书。**结果** ①PVL 组早产儿血清 S100B 水平在生后第 3 天开始升高,至生后第 7 天达最高峰,均显著高于正常组早产儿,两组比较,差异有统计学意义($P<0.05$);其血清 S100B 水平在生后第 14 天时降至最低,两组比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。②PVL 组早产儿血清 MBP 水平在生后第 3 天达到峰值,此后逐渐下降,且其生后第 1,3,7,14 天的血清 MBP 水平均显著高于正常组早产儿,两组比较,差异均有统计学意义($P<0.05$)。③随访结果显示,3 组早产儿 1 岁时运动和智力发育商较 1 组和 2 组早产儿显著降低,前者与后二者比较,差异均有统计学意义($P<0.05$)。**结论** PVL 患儿的血清 MBP 及 S100B 水平与其病情严重程度相关。患儿血清 MBP 及 S100B 水平持续升高超过 7 d,则提示其预后不良。

【关键词】 S100B; 髓磷脂碱性蛋白质类; 白质软化病,脑室周围; 婴儿,小于胎龄

Correlation Study of Serum S100B and Myelin Basic Protein in Premature Infants With Periventricular Leukomalacia Zhang Yingjin, Liang Fengxiao, Li Jianfeng. Maternal and Child Health Hospital, Jinan University, Shunde 528300, Guangdong Province, China. (Corresponding author: Zhang Yingjin, Email:sumsking@163.com)

【Abstract】Objective To investigate the changes of serum S100B and myelin basic protein (MBP) in premature infants with periventricular leukomalacia (PVL) and their reliability in predicting outcome. **Methods** From 1st July 2010 to 31st December 2012, a total of 121 premature infants who were hospitalized in Maternal and Child Health Hospital, Jinan University were enrolled in the study. They were divided into PVL group (78 cases) and normal group (43 cases) according to their results of ultrasound and MRI. Serum MBP and S100B levels on the 1st day, 3rd day, 7th day and 14th day after birth were detected. Developmental quotients (DQ) were measured using Gesell development schedules until their corrected gestational age reached 1 year old. They were also divided into group 1 (normal premature infants), group 2 (PVL infants with decreased serum S100B and MBP level) and group 3 (PVL infants with increased serum S100B and MBP level) according to their lab results at the 7th day after birth. The study protocol was approved by the Ethical Review Board of Investigation in Human Being of Maternal and Child Health Hospital of Jinan University. Informed consent was obtained from each participants' parents. **Results** ①The serum S100B concentration of infants in PVL group were obviously higher than those of normal group at the 1st day, 3rd day, 7th day after birth. And no significant difference was found at the

14th day after birth between two groups. ② The serum MBP concentration of infants in PVL group were significantly higher than those of normal group at the 1st day, 3rd day, 7th day and 14th day after birth.

③ Infants whose serum MBP and S100B levels increased at the 7th day after birth had poor outcomes.

Conclusions The serum MBP and S100B levels are correlated with severity of central nervous system injury. The increases in serum S100B and MBP at the 7th day after birth are associated with poor outcomes.

【Key words】 S100 protein; Myelin basic protein; Leukomalaci, periventricular; Infant, small for gestational age

早产儿易发生脑室周围白质软化(periventricular leukomalacia, PVL),而PVL是导致其脑瘫或智力障碍的主要疾病^[1-3]。髓鞘碱性蛋白(myelin basic protein, MBP)主要分布于中枢与外周神经细胞中, S100B则主要分布于中枢及外周神经胶质细胞中。神经细胞或神经胶质细胞坏死时, MBP及S100B水平可发生渗漏并可通过损伤的血脑屏障造成血清MBP及S100B水平升高^[4-6]。本研究通过动态测定PVL早产儿的血清MBP和S100B变化情况及其随访情况,旨在探讨该变化与早产儿预后的关系。现将研究结果报道如下。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选择2010年7月1日至2012年12月31日于暨南大学附属顺德妇幼保健院新生儿科住院的出生胎龄<34孕周的121例早产儿为研究对象,其中男性早产儿为75例,女性为46例。上述患儿于生后<3 d、4~7 d和8~14 d 3个时间段进行头颅超声检查,于病情稳定后进行头颅MRI检查,并根据上述检查结果,将结果提示有PVL表现的78例早产儿纳入PVL组(包括58例轻度PVL早产儿和20例中度PVL早产儿),将结果未见异常的43例早产儿纳入正常组。根据早产儿生后第7天的血清MBP(>10.0 μg/L)及S100B(>4.5 μg/L)水平,将其再分为1组(43例,正常早产儿)、2组(51例,血清S100B和MBP水平明显下降的PVL早产儿)及3组(27例,血清MBP和S100B水平持续升高的PVL早产儿)。本研究遵循的程序符合暨南大学附属顺德妇幼保健院人体试验委员会所制定的伦理学标准,得到该委员会批准,分组征得受试对象监护人的知情同意,并为之签署临床研究知情同意书。两组早产儿胎龄、体质量、Apgar评分、母体孕期合并症等一般情况比较,差异无统计学意义($P>0.05$,表1)。

1.2 方法

1.2.1 PVL诊断及分度标准 参照陈惠金等^[3]的关于早产儿脑室周围-脑室内出血与PVL的诊断及分度标准。PVL分度标准如下。Ⅰ级:双侧脑室周围局部强回声,持续时间 ≥ 7 d,其后无囊腔出现。Ⅱ级:双侧

脑室周围局部强回声,数周后(最早发生于生后2周)转变为脑室周围局部小囊腔改变。Ⅲ级:双侧脑室周围局部强回声,数周后(最早发生于生后2周)转变为脑室周围广泛,囊腔可融合成片。Ⅳ级:双侧脑室周围局部强回声,并累及皮质下浅表白质,数周后(最早发生于生后2周)转变为脑室周围和皮质下浅表白质弥漫性囊腔改变。

1.2.2 检测方法 于生后第1,3,7,14天采集两组早产儿肘静脉血3 mL,采用肝素抗凝,以3 000 r/min离心30 min(离心半径为13.5 cm),取上清液置于-40℃冰箱保存待检。血清S100B和MBP测定采用ELISA方法,所使用的试剂盒(批号分别为F6117和F6313)均来源于Biowen公司(加拿大)。

1.2.3 治疗 两组早产儿均接受抗感染治疗及维持体温、血压、血气、血糖、水及电解质平衡、营养神经细胞等对症支持治疗。

1.2.4 随访 所有早产儿出院后每3个月随访1次,并采用《Gesell》量表测定早产儿运动及智力发育商直至其纠正胎龄达1岁。

1.3 统计学分析方法

本研究数据采用SPSS 12.0统计学软件包进行处理,呈正态分布的计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,同组内比较采用 F 检验,两组间比较采用 t 检验。计数资料组间比较采用方差分析。以 $P>0.05$ 示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组早产儿S100B水平变化的比较

PVL组早产儿血清S100B水平在生后第1天开始升高,至生后第7天达最高峰,均显著高于正常组早产儿,两组比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。随着病情的逐步好转,PVL组患儿血清S100B水平随之降低,至生后第14天时降至最低水平,两组比较,差异无统计学意义($P>0.05$,表2)。

2.2 两组早产儿MBP水平变化的比较

PVL组早产儿血清MBP水平在生后第3天达到峰值,此后随病情好转,逐渐下降,且其生后第1,3,7,

表 1 两组患儿一般情况比较[例数(%)]

Table 1 Comparison of general conditions between two groups[n(%)]

组别	例数	胎龄(孕周)	体质量(g)	新生儿窒息		母体孕期合并症
				轻度	重度	
PVL组	78	30.6±2.5	1 795±824	9(11.53)	7(8.97)	23(29.49)
正常组	43	31.1±2.3	1 845±834	4(9.30)	3(6.98)	17(39.53)
t/χ ² 值		0.010	1.058	0.147	0.146	0.265
P值		0.991	0.292	0.770	1.000	0.261

表 2 两组早产儿生后第 1,3,7,14 天血清 S100B 水平变化(μg/L, $\bar{x}\pm s$)

Table 2 Comparison of changes of serum S100B level at the 1st day, 3rd day, 7th day and 14th day after birth(μg/L, $\bar{x}\pm s$)

组别	例数	第 1 天	第 3 天	第 7 天	第 14 天	F 值	P 值
PVL 组	78	3.82±0.68	4.41±0.91	5.78±1.54	3.27±0.86	5.36	<0.01
正常组	43	2.46±0.77	2.61±0.91	2.93±1.20	2.38±0.87	1.28	>0.05
t 值		2.34	3.76	4.22	1.87		
P 值		<0.05	<0.01	<0.001	>0.05		

表 3 两组早产儿生后第 1,3,7,14 天血清 MBP 变化(μg/L, $\bar{x}\pm s$)

Table 3 Comparison of changes of MBP level at the 1st day, 3rd day, 7th day and 14th day after birth(μg/L, $\bar{x}\pm s$)

组别	例数	第 1 天	第 3 天	第 7 天	第 14 天	F 值	P 值
PVL 组	78	7.61±1.78	14.53±3.12	10.86±1.54	7.89±1.77	6.23	<0.05
正常组	43	5.41±0.51	5.42±0.52	5.43±0.50	5.47±0.50	0.68	>0.05
t 值		2.07	5.64	3.86	2.32		
P 值		<0.05	<0.001	<0.001	<0.05		

14 天的血清 MBP 水平均显著高于正常组早产儿,两组比较,差异均有统计学意义(P<0.05,表 3)。

2.3 早产儿生后第 7 天血清 S100B 和 MBP 水平与其运动和智力发育商的关系

根据早产儿生后第 7 天血清 S100B 和 MBP 水平,将 43 例正常早产儿纳入 1 组,将 51 例水平明显下降的 PVL 早产儿纳入 2 组,将 27 例水平持续升高的 PVL 早产儿纳入 3 组。3 组早产儿均随访至纠正胎龄达 1 岁的结果显示,3 组早产儿运动和智力发育商较 1 组及 2 组早产儿显著降低,前者与后二者比较,差异有统计学意义(P<0.05,表 4)。

表 4 早产儿生后第 7 天血清 S100B 和 MBP 水平与其纠正胎龄达 1 岁时运动和智力发育商的关系($\bar{x}\pm s$)

Table 4 Relationship between developmental quotient at 1 year old of gestational age and serum levels of S100B and MBP at the 7th day after birth($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	生后第 7 天 S100B(μg/L)	生后第 7 天 MBP(μg/L)	纠正胎龄达 1 岁时运动和智力发育商
1 组	43	2.93±1.20	5.43±0.50	101.07±7.67
2 组	51	3.82±1.02	5.60±0.92	98.07±6.68
3 组	27	6.08±1.94	13.48±1.94	83.43±7.88
F 值		4.67	6.05	3.58
P 值		<0.05	<0.01	<0.05

3 讨论

PVL 是缺氧缺血性脑病的一种晚期改变,同时也

是导致早产儿脑瘫的主要因素。由于早产儿脑组织发育不完全及脑白质的血管分布相对较少,易发生 PVL。PVL 的发生率为 2.3%~7.5%,好发于出生胎龄<34 孕周的早产儿^[3,7-8]。

Egberts 等^[9]对 PVL 患儿进行超声及 MRI 检查的研究结果显示,如患儿脑室周围白质出现囊肿数量>3 个或者头颅 MRI 提示 PVL、多囊肿形成则患儿可能发生后遗症。然而,PVL 患儿常在月龄为 2~3 个月时才出现脑室周围白质囊肿样改变,因此,如何在新生儿期对 PVL 患儿的预后进行早期预测,成为目前研究的难点。

S100B 主要分布于中枢神经系统和周围神经系统的神经胶质细胞和 Schwann 细胞等神经细胞中^[10],在机体正常情况下无法透过血脑屏障,而在神经胶质细胞坏死时可渗漏并通过损伤的血脑屏障引起血清 S100B 水平升高^[11]。血清 S100B 水平可反映患儿中枢神经系统的损害程度,也可依据该水平对其进行疗效评价和预后判断^[9-10]。本研究结果显示 PVL 组患儿血清 S100B 水平于生后第 1 天开始升高,至生后第 7 天达到峰值,随着患儿病情好转,于生后第 14 天明显降低,且患儿病情越重其血清 S100B 水平越高。该结果与 Murabayashi 等^[4]的研究结果相似。本研究结果还显示,3 组(生后第 7 天血清 S100B 水平仍持续升高)早产儿纠正胎龄达 1 岁时运动和智力发育商均显

著低于2组(血清S100B水平降低)以及1组(正常)早产儿,该结果提示生后第7天血清S100B水平仍持续升高的PVL早产儿可能预后不良。

MBP是组成中枢神经系统髓鞘的主要蛋白质,缺血、缺氧导致脑损伤时神经胶质细胞及髓鞘均会出现不同程度损害,致使MBP进入血液循环^[12]。血清MBP水平可反映患儿的脑损伤程度,并可依据该水平对其进行疗效评价及预后判断^[13-14]。Berger等^[5]的研究结果显示测定PVL患儿的血清S100B及MBP水平对其预后判断具有重要意义,其中,根据其血清MBP水平进行预后判断的准确率为73%,特异度为61%;根据血清S100B水平进行预后判断的灵敏度为59%,特异度为100%。Hernandez-Cabrera等^[8]的研究结果也显示,血清S100B和MBP水平越高,PVL患儿脑损伤的程度越重及预后越差。本研究结果显示,PVL早产儿血清MBP水平于生后第3天达到峰值,此后随着病情好转于生后第14天明显降低,且其生后第1,3,7,14天的血清MBP水平均显著高于正常组早产儿,两组比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$),而随访发现生后第7天血清MBP水平仍持续升高的早产儿,其纠正胎龄达1岁时运动和智力发育商较生后第7天血清MBP水平已经下降者明显落后,究其原因,可能与上述患儿脑损伤程度较重,因此出现后遗症可能性较血清MBP水平已经降为正常者明显增高。

综上所述,PVL早产儿的血清S100B及MBP水平的动态变化,能反映患儿的预后情况,若患儿血清S100B及MBP水平持续升高,则可提示患儿脑损伤程度较重、预后不良,再结合其头颅超声及MRI检查结果进行综合分析,可提高PVI早产儿预后判断的准确性。

参 考 文 献

1 Volpe JJ. Brain injury in premature infants; a complex amalgam of

张应金,梁凤潇,李剑峰.血清S100B和髓鞘碱性蛋白与早产儿脑室周围白质软化的相关性研究[J/CD].中华妇幼临床医学杂志:电子版,2014,10(5):666-669.

destructive and developmental disturbances[J]. Lancet Neurol, 2009,8(1):110-124.

- 2 陈惠金,周丛乐,魏克伦,等.早产儿脑室周围-脑室内出血与脑室周围白质软化的诊断意见[J].中华儿科杂志,2007,45(1):34-36.
- 3 陈惠金,魏克伦,姚裕家,等.我国早产儿脑室周围白质软化发生率的多中心调查报告[J].中国当代儿科杂志,2008,10(6):686-692.
- 4 Murabayashi M, Minato M, Okuhata Y, et al. Kinetics of serum S100B in newborns with intracranial lesions[J]. Pediatr Int, 2008, 50(1):17-22.
- 5 Berger RP, Bazaco MC, Wagner AK, et al. Trajectory analysis of serum biomarker concentrations facilitates outcome prediction after pediatric traumatic and hypoxic brain injury[J]. Dev Neurosci, 2010,32(5-6):396-405.
- 6 周雪娟,陈彤,江克文. Gesell发育量表对婴幼儿脑瘫康复疗效的评估[J].中国康复医学杂志,1999,14(5):205-207.
- 7 姚裕家.早产儿脑损伤的病因及病理生理机制研究进展[J].临床儿科杂志,2006,24(3):166-167.
- 8 Hernandez-Cabrera MA, Flores-Santos R, Garcia-Quintanilla JF, et al. Periventricular leukomalacia prevalence in premature newborn[J]. Rev Med Inst Mex Seguro Soc, 2009, 47(2):147-150.
- 9 Egberts F, Pollex A, Egberts JH, et al. Long-term survival analysis in metastatic melanoma: serum S100B is an independent prognostic marker and superior to LDH[J]. Onkologie, 2008, 31(7):380-384.
- 10 De Vries LS, Van Haastert IL, Rademaker KJ, et al. Ultrasound abnormalities preceding cerebral palsy in high-risk preterm infants[J]. J Pediatr, 2004, 144(6):815-820.
- 11 Steiner J, Bermstein HG, Bleilau H, et al. Evidence for a wide extra-astrocytic distribution of S100B in human brain[J]. BMC Neurosci, 2007, 8(1):2.
- 12 Kleindienst A, Melssner S, Eyupoglu IY, et al. Dynamics of S100B release into serum and cerebrospinal fluid following acute brain injury[J]. Acta Neurochir Suppl, 2010, 106:247-50.
- 13 陈俊,何国厚,曾少波,等.急性脑梗死患者S-100B、MBP动态检测的临床意义[J].临床检验杂志,2005,23(2):145-146.
- 14 孟祥鹏,孙宝红,陈立杰. S100B蛋白与神经系统疾病[J/CD].中华临床医师杂志:电子版,2012,6(8):2178-2180.

(收稿日期:2014-05-05 修回日期:2014-09-25)