**S100-β 蛋白与脑血管病研究进展**

▌作者：于芳苹，赵迎春

▌选自：国际神经病学神经外科学杂志2014年第41卷第2期：148-152.

临床上，对于脑血管疾病的诊断主要依赖于病史、体格检查以及神经影像学方面的检查。计算机断层扫描（computed tomography，CT ）及核磁共振成像（magneticresonance，MRI ）对于临床及时确诊还存在花费时间长，外出检查搬动可能导致患者病情加重等诸多不便和潜在的风险。因此，寻找更加快速、方便和准确的神经生化标记物来诊断脑血管疾病已成为目前该领域研究的热点。 其中S100-β作为神经组织的特异性蛋白，在脑血管疾病的研究中越来越受到人们重视。

**一、S100-β蛋白的生物学特性**

S100-β蛋白是一种相对分子质量为21KD的酸性钙结合蛋白，属于 S100蛋白家族的一员，是由α和β两种亚基组成的二聚体。 主要存在于星型胶质细胞及雪旺细胞的胞浆中，对中枢神经系统组织具有高度特异性。 生理量的S00-β 蛋白在激活神经胶质细胞，促进神经元生长，调节细胞可塑性，参与细胞间的信号转导，阻止蛋白磷酸化，调节酶的活性以及体内钙离子的平衡等神经组织的新陈代谢中具有重要的生物学作用。

**二、S100-β蛋白与中枢神经系统的关系**

脑血管疾病的发病过程是神经元、神经胶质细胞以及脉管系统受到损伤的过程。S100-β蛋白在正常的神经组织中作为神经营养因子参与神经组织的修复和再生。在由缺血、出血及外伤引起的脑组织损伤时，血清中 S100-β蛋白水平就会升高，其血清浓度可以作为判断脑组织损伤严重程度以及预后的生物标记物。胶质细胞通过释放不同浓度的 S100-β蛋白，参与对神经组织的保护和损伤过程。当S100-β蛋白处在纳摩尔浓度水平时，通过刺激轴突的生长、对抗谷氨酸盐的毒性作用对神经起到保护作用。但随着S100-β蛋白浓度的升高至微摩尔浓度水平时，它将通过诱导一氧化氮合酶的活性促使一氧化氮释放，通过细胞因子正反馈激活小胶质细胞及星形胶质细胞，通过激活核转录因子-κB（nuclearfactor-κB，NF-κB）释放细胞因子启动炎症反应并参与神经组织的凋亡和损伤过程。S100-β蛋白在正常情况下是不能自由通过血脑屏障的。但在脑缺血、出血及外伤引起血脑屏障破坏的情况下，脑脊液中S100-β蛋白将通过血脑屏障释放入血致血清S100-β蛋白的浓度显著升高。因此，通过检测血清S100-β蛋白的浓度可以反映脑组织损伤的严重程度，也能反映血脑屏障的完整性。

**三、S100-β蛋白与脑血管疾病**

3.1S100-β蛋白与缺血性脑卒中

缺血性脑卒中（cerebralischemic stroke）是各种原因引起的血管闭塞导致所在血管支配区脑组织的缺血损伤，损伤后神经胶质细胞被激活，并分泌S100-β蛋白经进入脑脊液。存在血脑屏障损伤时，S100-β蛋白通过破坏的血脑屏障释放入血。通过检测血清及脑脊液中S100-β蛋白的浓度水平可以评估脑组织损伤严重程度，S100-β蛋白血清浓度水平可以间接预测缺血性脑卒中病灶的大小及预后。

Tanaka等在大脑中动脉栓塞 (middle cerebralartery occlusion ，MCAO ) 大鼠发现，血清S100-β蛋白水平在24h后升高，72h达到高峰，且升高水平与脑水肿发生及严重程度在时间上基本一致。Mori等在能过度分泌S100-β蛋白的转基因大鼠持久MCAO模型研究中发现，该大鼠的脑梗死体积、神经功能缺损程度、梗死灶周围组织S100-β蛋白水平以及星形胶质细胞的活化程度均明显高于正常MCAO大鼠模型。Mori等认为胶质细胞的持续活化加重了脑梗死亚急性期（第3、5、7天）脑组织的进一步损伤。而且，持续升高的S100-β蛋白是脑功能恶化的重要生物介质。他们进一步检测 MCAO大鼠模型溶栓治疗前后血清S100-β蛋白浓度时发现，溶栓后大鼠的S100-β水平较未溶栓组显著降低，且水肿面积明显减小，并认为S100-β蛋白能作为一个脑梗死溶栓治疗后疗效评价的指标。

实验研究表明在轻微脑损伤后患者S100-β蛋白轻度升高且维持在一个比较稳定的水平，3～4d之内恢复正常，且预后良好。严重脑损伤的患者则S100-β蛋白水平显著升高，且预后多数不良。Mi-chael等在32例缺血性脑卒中患者研究中发现，血清S100-β蛋白水平在脑血管主干或多支血管阻塞患者较正常对照显著升高，高峰出现在发病后72h。而且大脑中动脉阻塞患者24h内血管再通者血清S100-β水平较阻塞未再通者明显降低。美国国立卫生研究院卒中量表（nationalinstitute of health stroke scale， NIHSS）评分高的患者血清S100-β水平显著高于评分低者。 3月后神经功能Rankin评分值与梗死后48h血清S100-β蛋白水平密切相关，其值＞0.2μg/L时预警该脑梗死患者预后不良。在临床出现出血转化的急性脑梗死患者，血清S100-β蛋白水平较未出现出血转化的脑梗死患者显著升高；并且，血清S100-β蛋白水平＞0.21μg/L的急性脑梗死患者出现出血转化的风险明显升高。目前认为可能的病理生理学机制与血脑屏障的完整性息息相关。**急性脑梗死患者早期血清S100-β蛋白浓度升高与血脑屏障两侧的蛋白渗透压有关，晚期则因星形胶质细胞肿胀坏死，梗死灶周围微血管损伤，血脑屏障破坏，S100蛋白合成及分泌增加，并直接释放入血导致血清 S100蛋白浓度明显升高。**

国内研究也显示，缺血性脑卒中急性期血清S100-β蛋白水平显著高于正常对照，也显著高于缺血性卒中恢复期水平。而且大面积梗死患者血清S100-β蛋白水平显著高于一般梗死患者。在进展性脑梗死患者的研究中也得到了类似的结果，血清S100-β蛋白水平高低与梗死灶面积相关联，且在梗死14d后S100-β蛋白水平与正常对照无明显差异。

**因此，在缺血性脑卒中急性期S100-β蛋白水平呈进行性增高，其值＞0.2μg/L则提示患者脑损伤严重，有出血转化可能，患者预后不良。并且，S100-β蛋白水平还可以作为评价溶栓治疗疗效的指标。**

3.2 S100-β蛋白与脑出血

脑出血（intracerebralhemorrhage，ICH）是指非外伤性脑实质内血管破裂引起的出血。头颅 CT是早期诊断的有效手段，但有时并不能完全反映病情严重程度和估计预后。因此，寻找能早期辅助判断脑损伤的严重程度的特异性标志物有十分重要的临床意义。近来多项研究报道S100-β蛋白血清水平变化可以判断脑损伤程度、估计预后。

多项研究显示，自发性ICH 患者血清S100-β蛋白水平在发病后6 h即开始升高，48 h达高峰，之后逐渐下降，但发病一周内仍较正常对照高。血清S100-β水平与患者的格拉斯哥昏迷评分（glas-gow comascale ，GCS）、血肿体积、是否合并脑室内出血及生存率密切相关。并且，ICH患者发病时S100-β 蛋白的血清基线水平是预测患者1周死亡率的较可靠指标。急性期血清S100-β蛋白水平可作为早期神经功能缺损及3个月后预后评估的一个生物学指标。

ICH 大鼠6 h血清S100-β蛋白水平开始升高，4 8 h达高峰，之后逐渐下降。大鼠脑组织含水量与S100-β蛋白水平同步增高。病理显示星形胶质细胞胞体及周边足突出现轻度肿胀，48 h胞体肿胀明显且部分胞浆呈空泡样改变，髓鞘剥离，并有线粒体嵴断裂及空泡样变，72 h 胞体及周边足突肿胀减轻，但细胞变性坏死及髓鞘剥离现象严重。提示脑出血导致周围组织胶质细胞坏死，S100-β合成增多，血脑屏障破坏，引发脑水肿，加重了神经功能缺损及预后不良。

以上研究表明，脑出血患者血清S100-β蛋白水平与患者的GCS评分、ICH血肿体积、是否合并脑室内出血及生存率等多项临床病情严重程度评估指标密切相关。ICH患者血清S100-β蛋白水平升高预示着ICH患者病情严重，预后不良。

3.3 S100-β蛋白与蛛网膜下腔出血

蛛网膜下腔出血（subarachnoidhemorrhage，SAH）是因动脉瘤破裂、外伤等原因引起 出血后血液流入蛛网膜下腔所致，出血后血管持续痉挛导致脑实质继发缺血损伤。SAH患者脑组织损伤后，S100-β蛋白通过破坏的血脑屏障入脑脊液。

梁敏等对 90例SAH患者血清S100-β蛋白水平的研究中发现，SAH 患者在发病24 h血清S100-β 蛋白水平即明显升高第3 天达高峰，7 d后S100-β蛋白水平下降，但仍然显著高于正常水平。Hunt-Hess分级越高、颅内压越高、GCS评分越低，患者S100-β蛋白水平越高。 Kaneda等对32例动脉瘤性SAH 患者脑脊液及血清S100-β蛋白水平的检测显示，动脉瘤夹闭术后6月预后较差的患者第 3 天及第14天S100-β蛋白水平明显高于预后较好患者。Hassan等还提出临床参考值，认为患者入院时S100-β的血清浓度一旦超过387.5 pg/mL时，即预示患者预后不良。因此，SAH后早期血清S100-β蛋白升高，可作为判断SAH患者预后的生物学指标。Moritz等也认为SAH患者早期S100-β血清水平的高低就足以预测SAH患者的预后及判断是否并存脑组织继发缺血等事件的发生。

但是，Weiss等认为SAH患者发病初8 d的S100-β 蛋白平均水平（＞0.4μg/L）才是预测6个月预后的独立危险因素。两年后，他们再次提出连续监测SAH患者发病后15 d血清S100-β蛋白的平均水平，可以作为判断患者12个月预后的预测因子，且较前8d S100-β蛋白平均浓度及入院时S100-β蛋白浓度更佳，其界限值是0.23μg/L，特异性及敏感性均达到90 %以上。提示动态变化的血清S100-β蛋白水平可以作为评估患者病情严重程度及预后的生物学标记物。但是，也有研究表明SAH患者发病后血清S100-β蛋白水平与继发性脑血管痉挛无相关。

上述研究表明，血清S100-β蛋白的含量改变作为预测SAH后脑血管痉挛的严重程度尚未得到统一认识。**动态监测血清S100-β蛋白水平可反映SAH患者脑损害程度，对预测迟发性脑血管痉挛继发脑缺血损害的评估有一定临床意义。血清及脑脊液S100-β水平作为预测SAH 患者合并脑血管痉挛后的二次脑损伤及预后方面是有参考价值的生物学标记物，但在预测SAH患者是否发生脑血管痉挛方面的作用却是有争议的。**

**四、结论**

**S100-β蛋白作为神经特异性血清标记物，其对中枢神经系统血管性病变的评估具有高度特异性，可作为脑血管相关疾病严重程度及预后的预测因子。检测血清及脑脊液的S100-β蛋白浓度可作为继发性脑损伤及预后评估的实验室指标，可为临床进行及时有效医疗干预提供参考。**但脑血管疾病患者S100-β蛋白浓度变化是短暂性的，需持续动态监测才能得到有参考价值的数据。S100-β蛋白检测应用于临床，作为预测、判断脑血管疾病病情严重程度及预后的有用生物学标记物，仍有待进一步深入研究。