

S100-β 蛋白和髓鞘碱性蛋白对早产儿脑损伤的早期诊断价值

赖本聪, 陈旭铭, 罗琼, 肖珮

(东莞市松山湖中心医院新生儿科, 广东 东莞 523000)

【摘要】目的: 探讨 S100-β 和血清髓鞘碱性蛋白 (MBP) 对早产儿脑损伤早期的诊断价值。**方法:** 选取 139 例早产儿为研究对象, 根据颅脑 MRI 和超声检查结果分为脑损伤组 ($n = 34$) 和无脑损伤组 ($n = 105$)。比较两组早产儿动脉血气指标 [二氧化碳分压 (PCO_2)、pH 值及氧分压 (PO_2)]、血清 S100-β 和 MBP 水平, 分析脑损伤患儿 S100-β 和 MBP 水平与新生儿神经行为 (NBNA) 评分的相关性及其对脑损伤早产儿预后的早期诊断价值。**结果:** 无脑损伤早产儿组第 1、3、7 天 PCO_2 低于脑损伤组 ($P < 0.05$), pH 值和 PO_2 高于脑损伤组 ($P < 0.05$)。脑损伤早产儿血清 S100-β 和 MBP 高于无脑损伤组 ($P < 0.05$)。脑损伤患儿血清 MBP 和 S100-β 水平与新生儿 NBNA 评分负相关 ($P < 0.05$)。血清 S100-β 和 MBP 对诊断早产儿脑损伤的 ROC 曲线下面积分别为 0.912 (95% CI: 0.856 ~ 0.968) 和 0.787 (95% CI: 0.702 ~ 0.872)。**结论:** 脑损伤早产儿呼吸及酸碱平衡存在异常, 其中患儿血清 S100-β 和 MBP 水平是早期预测早产脑损伤和评估新生儿神经发育状况的潜在指标, 可为早期诊断和干预提供重要参考。

【关键词】 早产脑损伤; 早产儿; 生理特征; 血清标志物

【中图分类号】 R722.6 **【文献标志码】** A

Diagnostic value of S100-β protein and myelin basic protein (MBP) in early diagnosis of brain injury in premature infants

LAI Ben-cong, CHEN Xu-ming, LUO Qiong, XIAO Pei

(Department of Neonatology, Songshan Lake Central Hospital, Dongguan 523000, Guangdong, China)

【Abstract】Objective: To explore the diagnostic value of S100 B and serum myelin basic protein (MBP) in the early diagnosis of brain injury in premature infants. **Methods:** 139 premature infants were selected as the research objects. According to the results of craniocerebral MRI and ultrasonograp, they were divided into 34 cases of premature brain injury group and 105 cases of premature non-brain injury group. Arterial blood gas indicators [partial pressure of carbon dioxide (PCO_2), pH value, and partial pressure of oxygen (PO_2)], and levels of serum S100-β and MBP were compared between two groups. The correlation between S100-β and MBP levels in children with brain injury and neonatal neurobehavioral (NBNA) scores, and their early diagnostic value for the prognosis of premature infants with brain injury were analyzed. **Results:** The PCO_2 of the preterm in non-brain injury group was lower on the 1, 3 and 7 d than that in brain injury group ($P < 0.05$), and the pH value and PO_2 were higher than those in brain injury group ($P < 0.05$). Serum S100-β and MBP levels were increased in preterm infants with brain injury ($P < 0.05$). The levels of serum MBP and S100-β in preterm infants with brain injury were negatively correlated with neonatal NBNA score ($P < 0.05$). The area under the ROC curve of serum S100-β and MBP for the diagnosis of brain injury in preterm infants was 0.912 (95% CI = 0.856 ~ 0.968) and 0.787 (95% CI = 0.702 ~ 0.872), respectively. **Conclusion:** There are significant abnormalities in respiration and acid-base balance in premature infants with preterm brain injury. Serum S100-β and MBP levels are potential indicators for early prediction and evaluation of neonatal neurodevelopment providing an important basis for early diagnosis and intervention.

【Key words】 Premature brain injury; Premature infants; Physiological characteristics; Serum markers

早产儿是新生儿死亡的主要原因, 随着早产儿救治技术的不断改善, 越来越多体重较低和胎龄较小的早产儿得以存活。早产儿面临严重的早期脑损

伤及后遗症问题, 主要表现为脑白质损伤, 可能导致癫痫、行为异常、认知障碍和痉挛性肢体瘫痪等, 严重影响患儿的长期生活质量^[1]。在临床诊断中, 由

于影像学检查设备的限制、早产儿病情不稳定及检查者的专业性和主观因素,可能导致脑白质损伤的诊断时机滞后或误诊漏诊,从而错过康复治疗的最佳时机。因此,了解方便、易操作的诊断方法对于早产儿神经系统的远期预后具有重要意义。在脑损伤诊断领域,目前被广泛研究的生化标志物 S100-β 具有高特异性,可用于评估脑损伤程度^[2]。而髓鞘碱性蛋白(myelin basic protein, MBP)是一种重要的神经细胞膜结构蛋白,当大脑受到损伤时,MBP 会被释放到脑脊液中,其中一部分进入血液^[3]。近年来,MBP 被认为是评估大脑损伤程度的重要生物标志物。因此,通过检测血清中 S100-β 和 MBP 的水平,可以早期诊断患儿是否存在缺氧缺血性脑损伤。本研究旨在探讨 S100-β 和 MBP 对早产儿脑损伤早期的诊断价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2021 年 10 月至 2023 年 1 月东莞市松山湖中心医院收治的 139 例早产儿为研究对象,根据颅脑 MRI 和超声检查结果分为脑损伤组($n = 34$)和无脑损伤组($n = 105$)。本研经医院伦理委员会审核批准,早产儿的监护人知情同意。两组早产儿一般资料,无统计学差异($P > 0.05$)。见表 1。纳入标准:(1)单胎妊娠,胎龄介于 34 至 36 周之间;(2)生命体征稳定;(3)资料完整。排除标准:(1)先天性神经畸形或合并其他系统急性或遗传代谢性疾病;(2)住院期间发生低血糖脑病或中枢神经系统感染;(3)双胞胎或孕期存在严重并发症影响妊娠结局;(4)不同意参加研究或中途退出者。

表 1 两组早产儿一般资料比较($\bar{x} \pm s$)

组别	胎龄(周)	男/女(例)	体重(kg)	孕龄(岁)
脑损伤组($n = 34$)	33.82 ± 2.03	15/19	2.01 ± 0.39	29.82 ± 5.25
无脑损伤组($n = 105$)	33.87 ± 2.05	50/55	2.13 ± 0.56	29.87 ± 5.17
t/χ^2 值	0.133	0.126	-1.11	-0.053
P 值	0.894	0.722	0.151	0.958

1.2 方法

1.2.1 实验室指标检测 早产儿出生后第 1、3、7 天采集空腹动脉血 1 ~ 2 mL, 3 000 r/min 离心 10 min, -20 °C 保存待用。采用酶联免疫吸附法(ELISA)试剂盒(武汉明德生物公司)测定血清 S100-β 和 MBP 水平;血气分析仪(西门子 RAPID-Point500)测定二氧化碳分压(PCO_2)、pH 值及氧分压(PO_2)。

1.2.2 头颅 B 超及头颅核磁共振 受试者平躺行头部超声波扫描,脑室体部纵向直径 > 6 mm 或侧脑室后角度 > 14 mm 为脑室增大。核磁共振(MRI)检查 MRI 未发现脑白质区有明显异常信号,或只有脑室出血、脑室或脑室后角扩大,判断为非脑白质损伤;如 MRI 扫描显示各序列的白质区域出现明显信号改变,呈弥漫性、局灶性或点状信号,判断为白质损伤。

1.3 观察指标

(1)动脉血气指标:包括 PCO_2 、pH 值和 PO_2 水平;(2)血清 S100-β 和 MBP 水平;(3)S100-β 和 MBP 蛋白水平与新生儿神经行为(NBNA)评分的相关性;(4)S100-β 和 MBP 对早产儿脑损伤的诊断价值。

1.4 统计学分析

采用 SPSS24.0 软件对数据进行处理与分析。计量资料符合正态分布且方差齐性,以($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较行独立样本 t 检验,多组间行重复测量方差分析,两两比较行 LSD- t 检验;计数资料以[n (%)]表示,组间比较行独立样本 χ^2 检验;相关性采用 Pearson 相关性分析;诊断价值采用受试者工作特征(ROC)曲线分析,曲线下面积(AUC)检测诊断价值。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组早产儿动脉血气指标比较

第 1、3、7 天,脑损伤组患儿 PCO_2 逐渐降低($P < 0.05$),pH 值及 PO_2 逐渐升高($P < 0.05$);无脑损伤组患者 PCO_2 逐渐降低($P < 0.05$), PO_2 逐渐升高($P < 0.05$);且无脑损伤组各时间点 PCO_2 均低于脑损伤组($P < 0.05$),pH 值和 PO_2 均高于脑损伤组($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 两组早产儿动脉血气指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	PCO_2 (mmHg)			pH 值			PO_2 (mmHg)		
	第 1 天	第 3 天	第 7 天	第 1 天	第 3 天	第 7 天	第 1 天	第 3 天	第 7 天
脑损伤组($n = 34$)	56.97 ± 3.25	50.33 ± 3.15*	42.15 ± 2.67*#	7.24 ± 0.05	7.29 ± 0.04*	7.33 ± 0.04*#	72.33 ± 3.09	80.11 ± 3.11*	85.24 ± 2.89*#
无脑损伤组($n = 105$)	43.64 ± 3.39	39.64 ± 3.17*	39.17 ± 2.23*#	7.37 ± 0.06	7.36 ± 0.03	7.36 ± 0.05	85.39 ± 3.31	88.65 ± 3.19*	88.71 ± 3.28*#
t 值	20.12	15.51	6.44	11.84	10.85	3.18	20.31	13.45	5.58
P 值	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

* $P < 0.05$,与组内第 1 天相比;# $P < 0.05$,与组内第 3 天相比。

2.2 两组早产儿血清 S100-β、MBP 水平比较

第 1、3、7 天,脑损伤组早产儿 S100-β 逐渐降低 ($P < 0.05$),MBP 逐渐升高 ($P < 0.05$),且各时间点

无脑损伤组 S100-β 和 MBP 水平均低于脑损伤组 ($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 两组早产儿血清 S100-β、MBP 水平比较 ($\bar{x} \pm s, \mu\text{g/L}$)

组别	S100-β			MBP		
	第 1 天	第 3 天	第 7 天	第 1 天	第 3 天	第 7 天
脑损伤组 ($n = 34$)	8.58 ± 0.92	8.13 ± 0.88*	6.99 ± 0.95*#	3.48 ± 0.31	3.68 ± 0.28*	3.73 ± 0.26*#
无脑损伤组 ($n = 105$)	5.29 ± 0.81	5.28 ± 0.77	5.25 ± 0.71	3.12 ± 0.33	3.06 ± 0.37	3.01 ± 0.39
t 值	19.9	18.1	11.38	2.88	5.78	6.69
P 值	<0.001	<0.001	<0.001	0.001	<0.001	<0.001

* $P < 0.05$,与组内第 1 天相比;# $P < 0.05$,与组内第 3 天相比。

2.3 血清 MBP 和 S100-β 水平与新生儿 NBNA 评分的相关性

相关性分析显示,脑损伤组血清 S100-β 和 MBP 的水平与新生儿 NBNA 评分负相关 ($P < 0.05$)。见表 4。

表 4 血清 MBP 和 S100-β 水平与新生儿 NBNA 评分的相关性

统计值	MBP	S100-β
r 值	-0.359	-0.413
P 值	0.023	0.015

2.4 S100-β 和 MBP 对早产儿脑损伤的诊断价值

ROC 曲线分析显示,血清 S100-β 和 MBP 对早产儿脑损伤均有诊断价值 ($P < 0.05$)。见表 5 及图 1。

表 5 S100-β 和 MBP 对诊断早产儿脑损伤的价值

指标	截断值 ($\mu\text{g/L}$)	敏感度	特异度	约登指数	AUC 值	95% CI
S100-β	6.45	0.735	0.925	0.660	0.912	0.856 ~ 0.968
MBP	3.30	0.706	0.717	0.423	0.787	0.702 ~ 0.872

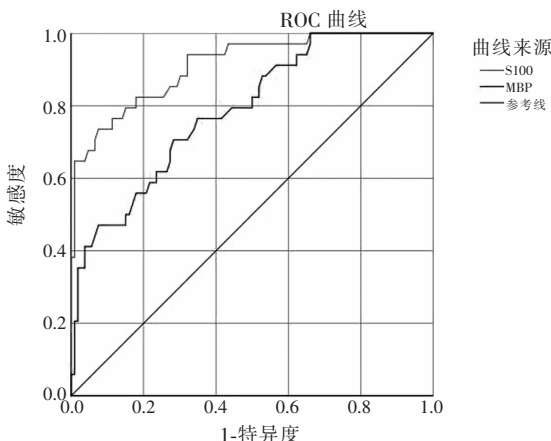


图 1 S100-β 和 MBP 对早产儿脑损伤的诊断价值的 ROC 曲线

3 讨论

胎龄 < 34 周或出生体重 < 1 500 g 的早产儿,在后续成长可能会出现严重的神经系统异常症状^[4]。据统计^[5-6],这些异常中约有 10.0% 会导致脑性瘫痪,而 25.0% ~ 50.0% 可能表现为轻度神经发育异常。脑损伤是早产儿中最常见的神经异常之一,但临床表现缺乏特异性,难以做出准确诊断。早产儿的神经系统发育不完全,对外界刺激脆弱,容易受到损伤的影响^[7],可能会对其生命质量产生长期影响,对家庭和社会增加额外负担。

研究^[8]显示,在早产儿脑损伤的早期阶段,脑损伤的特定标志物已经明显变化,其检测可以为早产儿脑损伤的诊断和病情评估提供新的方向。S100-β 是一类重要的酸性钙调蛋白,在中枢神经系统中主要分布。据报道^[9],S100-β 在早产儿的脐带血和尿液中含量明显增加,尤其当早产儿出现急性脑部损害时,S100-β 的水平在出生后逐步升高,并在接下来的一周内持续上升,表明 S100-β 可能是早期脑损伤的重要指标。MBP 是一种重要的中枢神经髓鞘成分蛋白,其与髓鞘磷脂结合,在子宫内维持正常发育过程中发挥重要作用,当脑损伤涉及神经髓鞘时,MBP 会大量释放在血液中含有明显上升^[10-11]。因此,检测 MBP 的含量变化对于评估脑损伤的严重程度和判断患者的预后具有重要地位。本研究结果显示,脑损伤组 S100-β 和 MBP 水平在第 1、3、7 天均高于无脑损伤组 ($P < 0.05$),可能是因为早产儿的大脑神经系统尚未完全发育,神经元、少突胶质细胞及其前体对缺血性损伤更加敏感,同时血管的收缩与调控作用受到限制。S100-β 是一种神经毒蛋白,可以促进神经细胞的凋亡,引发炎症反应,导致神经突起的异常形成及髓鞘化的障碍^[12]。因此,S100-β 在早产儿脑损伤中发挥着重要的作用,可导致神经功能的丧失。MBP 是维持髓

鞘结构和功能的关键蛋白,主要存在于脑脊液中,当血脑屏障(BBB)受损时,MBP 会被释放到血液中^[13];此外,S100-β 的升高可能也促使 MBP 的释放,表明 S100-β 和 MBP 在早产儿脑损伤评估中具有潜在的临床价值,可作为早期预后指标。

血气分析是一种早期指标,可准确反映机体的代谢和内环境状态,反映患儿是否存在缺血缺氧变化。其中,PCO₂ 作为呼吸性指标,用于评估患儿的通气和换气功能。在早产儿的呼吸支持治疗中,允许性高碳酸血症已被广泛认可具有一定的脑保护作用。而在早产儿出生的第 1 天发生低碳酸血症是早产儿脑损伤的独立危险因素^[14]。因此,血气分析提供了有关早产儿脑损伤的重要信息,有助于早期诊断和干预。本研究结果显示,与脑损伤组相比,无脑损伤组早产儿第 1、3、7 天 PCO₂ 明显降低($P < 0.05$),pH 值和 PO₂ 明显升高($P < 0.05$),与 Brew 等^[15]研究的结果一致,PCO₂ 过低或过高时都会造成神经系统损伤。PO₂ 作为反映肺呼吸功能的指标,引起人们对早产儿视网膜病变的关注,因为较高的 PO₂ 水平与其相关。但过低的 PO₂ 会导致组织缺氧,增加脑损伤的风险,甚至会增加早产儿的病死率,因此血气分析中 PCO₂、pH 值和 PO₂ 对早产儿脑损伤的诊断存在一定价值。

NBNA 量表是用于评估足月儿和早产婴儿在出生后 40 周内神经表现的一项主要指标,可反映早产儿的神经发育状况和发展规律,对早期评估早产儿脑损伤的演变过程中具有重要意义^[16]。本研究相关性分析显示,早产脑损伤组的血清 S100-β 和 MBP 水平与新生儿 NBNA 评分负相关($P < 0.05$),表明血清 S100-β 和 MBP 水平的增高与早产儿神经行为发育的不良相关。ROC 曲线分析显示 S100-β 和 MBP 的 AUC 分别为 0.912 和 0.787,提示 S100-β 和 MBP 可能在早期评估早产儿脑损伤和发育异常方面均具有一定的临床价值。

综上,脑损伤早产儿呼吸及酸碱平衡存在异常,其中患儿血清 S100-β 和 MBP 水平是早期预测早产脑损伤和评估新生儿神经发育状况的潜在指标,可为早期诊断和干预提供重要参考。

参考文献

[1] 滕陈迪,张丽敏,郑文龙,等. 早产儿脑白质损伤的磁共振及表观弥散系数诊断价值[J]. 浙江创伤外科,2023,28(2): 247-250.

- [2] Lorton F, Simon-Pimmel J, Masson D, et al. Impact of routine S100B protein assay on CT scan use in children with mild traumatic brain injury[J]. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, 2020, 59(5): 875-882.
- [3] 裘艳梅,侯洪涛,王伟,等. 血清髓鞘碱性蛋白、S100B 及血气分析在早产儿脑损伤早期诊断中的价值[J]. *实用医学杂志*, 2017, 33(8): 1306-1309.
- [4] Razak A, Hussain A. Erythropoietin in perinatal hypoxic-ischemic encephalopathy: a systematic review and meta-analysis[J]. *Journal of Perinatal Medicine*, 2019, 47(4): 478-489.
- [5] Chollat C, Bertrand E, Petit-Ledo A, et al. Cerebral palsy in very preterm infants: a nine-year prospective study in a French population-based tertiary center[J]. *The Journal of Pediatrics*, 2021, 237: 183-189. e6.
- [6] 毛颖,高长玉. 脑瘫的病因学研究进展[J]. *中南医学科学杂志*, 2021, 49(1): 113-116.
- [7] Dibble M, O'Dea MI, Hurley T, et al. Diffusion tensor imaging in neonatal encephalopathy: a systematic review[J]. *Archives of Disease in Childhood Fetal and Neonatal Edition*, 2020, 105(5): 480-488.
- [8] Massaro AN, Wu YW, Bammler TK, et al. Dried blood spot compared to plasma measurements of blood-based biomarkers of brain injury in neonatal encephalopathy[J]. *Pediatric Research*, 2019, 85(5): 655-661.
- [9] 王艳蕊,王桂芳. 振幅整合脑电图联合血清 NSE、S100-β 水平在早产儿脑损伤诊断中的应用[J]. *中国儿童保健杂志*, 2020, 28(11): 1290-1293.
- [10] 沙宁,明葛东,杨娟,等. 神经节苷脂联合 rhuEPO 对低氧性脑损伤早产儿血清 UCH-L1、GFAP、MBP、TLR-4 的影响[J]. *脑与神经疾病杂志*, 2019, 27(10): 640-644.
- [11] 刘荣添,庄凤,龙琦,等. 血清标志物在早产儿出血性脑损伤中的临床意义[J]. *深圳中西医结合杂志*, 2023, 33(6): 52-55.
- [12] 李林,崔若棣,马常友,等. T2 加权液体衰减反转恢复序列成像在定量评估无脑损伤早产儿脑白质发育中的价值[J]. *第二军医大学学报*, 2021, 42(5): 483-489.
- [13] 姚彦莉,张国斐,王斐,等. 血清髓磷脂碱性蛋白、缺氧诱导因子-1α 及 S100B 对脑损伤早产儿病情及预后的评估价值[J]. *中国临床医生杂志*, 2021, 49(8): 985-988.
- [14] Resch B, Neubauer K, Hofer N, et al. Episodes of hypocarbia and early-onset sepsis are risk factors for cystic periventricular leukomalacia in the preterm infant[J]. *Early Human Development*, 2012, 88(1): 27-31.
- [15] Brew N, Walker D, Wong FY. Cerebral vascular regulation and brain injury in preterm infants[J]. *American Journal of Physiology Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 2014, 306(11): R773-R786.
- [16] 方锋凯,邓柳云. 280 例早产儿颅脑的彩超表现、NBNA 评分及其与脑损伤的相关性[J]. *临床与病理杂志*, 2022, 42(4): 828-833.

(收稿日期:2023-07-04

修回日期:2023-09-24)