



血清S100蛋白与星形细胞瘤放射性脑损伤的关系

星形细胞瘤是最常见的神经胶质细胞瘤,根据其恶性程度分为低分级和高分级二种。低分级星形细胞瘤为病理学分类I~II级,高分级星形细胞瘤为病理学分类III~IV级。目前,星形细胞瘤主要的治疗手段为手术及放射治疗。在放射治疗过程中,由于治疗剂量与脑组织耐受量之间的差距很小,放射性脑损伤是最常见的并发症。传统上,诊断放射性脑损伤主要依据临床表现和影像学检查(包括CT和MR),但只有在损伤的中晚期才出现相应的症状和体征。因此,有必要寻找一种新的方法作为放射性脑损伤的早期诊断指标。我们对血清S100蛋白与放射性脑损伤的相关性进行了研究,报告如下。

1 材料和方法

1.1 病例选择

本组研究对象为2003年10月~2004年12月我院肿瘤科的住院病人。所有病例均为星型细胞瘤患者,病理诊断明确,病理分类等级为I~IV级。所有病人均接受手术治疗和放射治疗,放射治疗前体格检查和影像学检查(包括脑电图、CT和MRI等)无明显中枢神经系统损伤的诊断和体征。除了放射治疗外,所有病例均无引起中枢神经系统损伤的并发症(如急性脑血管意外、急性心肌梗死、严重感染、重症肝肾功能障碍等)、药物治疗和其他创伤性检查。

1.2 临床资料

1.2.1 一般资料 86例星形细胞瘤患者中,男性52例,年龄(45±16)岁;女性34例,年龄(43±13)岁。星形细胞瘤诊断经手术后病理检查证实,病理分级按照Kernohan分级标准进行。按照肿瘤发生部位分:顶叶11例;额叶17例;颞叶44例;枕叶9例;其他5例。按照病理分级:I级6例;II级14例;II、III级17例;III级26例;III、IV级18例;IV级5例。按照放射总剂量分:5 000 cGy 21例;6 000 cGy 28例;7 000 cGy 37例。

1.2.2 影像学资料 脑电图检查采用康泰公司生产的KT88-2400AV脑电图仪;CT检查采用美国Picker公司生产的IQ.Premier xtra 计算机断层扫描仪;MRI检查采用美国菲利浦公司生产的Outlook 0.23T超导磁共振扫描仪。所有病例在接受放射治疗前神经电生理和影像学检查均无明显异常。

1.2.3 放射性治疗方案 星形细胞瘤的放射治疗多在手术后1个月进行,放疗采用6 MV X线外照射,I、II级以局部照射为主,III、IV级采用全脑照射后局部缩野照射。常规放射治疗剂量为170~200 cGy/次,总共照射25~35次,总剂量为5 000~7 000 cGy,总疗程为5~8周。

1.2.4 放射性脑损伤诊断

1.2.4.1 临床表现 (1)早期急性反应:出现在治疗开始几天,表现为头痛、发热、嗜睡和脑水肿等。(2)早期延迟性反应:出现在治疗后数周至数月内,表现为急性期症状进一步加重,根据照射部位不同出现相应临床表现,一般能自行恢复,非致死性。(3)晚期迟发性反应:出现在治疗后数周或数年,包括局部放射性脑坏死和弥漫性脑损伤,表现为大脑功能障碍,如智力、语言和运动等,病情严重,不易逆转,可致死。

1.2.4.2 照射史 头颅接受总剂量6 000 cGy以上的放射治疗。

1.2.4.3 脑电图检查 病变部位出现 δ 波。

1.2.4.4 CT检查 单侧或双侧颞叶出现低密度为主的混杂密度，边界不规则，无增强影像。

1.2.4.5 MRI检查 局灶性脑坏死表现为长 T_1 与 T_2 改变， T_1 、 T_2 弛豫时间延长，伴水肿及片状或环状强化。弥漫性脑损伤表现为脑萎缩和大脑半球白质 T_2 高强度信号。

1.3 方法

1.3.1 标本采集 清晨平卧采集星形细胞瘤患者空腹不抗凝静脉血3 ml，置4 °C冰箱2~10 h后低速离心，分离的血清放置-20 °C冰箱储存备用。每个患者分别于放射治疗前、治疗疗程中期和疗程结束后抽取不抗凝静脉血，共计3次。

1.3.2 实验方法 采用酶联免疫吸附实验(ELISA)定量检测患者血清中S100蛋白水平。S100蛋白检测试剂盒购自瑞典康乃格公司，操作程序按照试剂盒说明书进行。S100蛋白的参考值以正常人群95%的阴性预期值为依据，超过100 ng/L判断为阳性。

1.4 统计学处理

采用配对资料的t检验和 χ^2 检验。

2 结果

2.1 放射治疗前、放射治疗疗程中期和疗程结束后血清S100蛋白表达

星形细胞瘤患者接受放射治疗后，血清中出现S100蛋白表达，S100蛋白阳性率分别为0、9.3%(8/86)和19.8%(17/86)，且表达量随治疗疗程的进展逐渐增加。治疗前后以及疗程中期和疗程结束之间比较有显著性差异($P<0.05$)。

2.2 不同的治疗总剂量下血清S100蛋白表达

星形细胞瘤患者接受放射治疗后，总剂量7 000 cGy组与5 000 cGy和6 000 cGy组血清S100蛋白阳性率存在差异(表1)。

表1 放射治疗剂量与血清S100蛋白表达的相关性

Tab.1 Association of radiation dose with serum S100 protein level

Total doses (cGy)	Positive	Negative	Total
5 000	2*	19	21
6 000	4*	24	27
7 000	11	26	37

* $P<0.05$ vs 7 000 cGy

2.3 不同部位放射治疗后血清S100蛋白表达

发生在颅内不同部位的星形细胞瘤患者接受不同剂量放射治疗后，各剂量组内不同部位肿瘤患者之间比较血清S100蛋白表达均无明显差异(表2)。

表 2 肿瘤发生部位与血清 S100 蛋白表达的关系

Tab.2 Association of the site of astrocytoma in the brain with serum S100 protein level

Position	5 000 cGy		6 000 cGy		7 000 cGy	
	Positive	Negative	Positive	Negative	Positive	Negative
Parietal	0	5	0	3	1	2
Frontal	0	6	1	4	2	4
Temporal	1	5	2	13	6	17
Occipital	1	3	0	3	1	1
Other	0	0	1	1	1	2

3 讨论

S100蛋白是由Moore[1]于1965年在牛脑中发现的,因其能够溶解在100%的硫酸铵溶液中而被命名。S100蛋白是一种酸性钙结合蛋白,相对分子质量为10 000~21 000,其基因定位于染色体1q21。S100蛋白由 α 、 β 两个亚基组成二聚体,包括 $\alpha\alpha$ 、 $\alpha\beta$ 和 $\beta\beta$ 三种形式。其中,S100 $\alpha\alpha$ 称为S100A,主要存在于横纹肌、心肌和肾脏中;S100 $\alpha\beta$ 和S100 $\beta\beta$ 称为S100B,主要存在于中枢神经系统中,大多数由星形胶质细胞合成、分泌。S100B是特异性脑功能蛋白,其主要生理功能包括神经细胞营养、参与细胞能量代谢及传导Ca²⁺信号在细胞内、外产生多种生物学效应(如参与转录、抑制蛋白激酶C介导的磷酸化、调节酶活性等功能)。S100B是星形胶质细胞的有丝分裂原,亦作用于神经元,是星形胶质细胞与神经元相互作用的中间介质,其作用类似于神经生长因子,可促进胶质细胞的增殖和神经元生长及损伤修复。正常情况下,S100蛋白存在于胶质细胞胞质中,主要在肾脏代谢,生物半衰期约2 h,脑脊液和血清中仅含微量的S100蛋白。当中枢神经系统损伤时,S100蛋白从受损的神经细胞中溢出经血脑屏障进入血液循环,同时受损的脑细胞合成S100蛋白增加。因此,检测血清或脑脊液中S100蛋白水平可作为脑损伤的诊断指标[2]。同时,血清S100的表达水平与中枢神经系统损伤程度及预后密切相关[3]。目前,脑神经损伤的诊断主要依据神经系统查体、脑神经电生理检查、头颅CT和MR等手段。研究表明当临床症状尚未出现,影像学检查未出现明显病理改变前,脑损伤处于亚临床期[4]。此时,脑电图和CT检查正常,仅MR显示轻度脑损伤,但受损的神经细胞即可释放S100蛋白经血脑屏障进入血液。因此,血清S100蛋白水平可作为脑损伤诊断较早期的指标,对脑损伤的临床治疗及疾病预后具有重要的指导意义。

星形细胞瘤治疗中,手术后肿瘤细胞残留复发和放射性脑损伤是影响患者生存率的主要因素。本研究中,86例星形细胞瘤术后患者在放射治疗前血清S100蛋白无一例出现升高,放射治疗疗程中期血清中出现S100蛋白表达,阳性率为9.3%(8/86)。随着疗程进程,血清S100蛋白的表达量逐渐升高,至疗程结束时血清S100蛋白的阳性率为19.8%(17/86),治疗前后以及疗程中期和疗程结束之间比较有显著性差异($P < 0.05$)。影像学资料显示:疗程中期8例血清S100蛋白阳性患者中,仅1例出现轻微MRI改变,脑电图和CT检查均正常;疗程结束后17例血清S100蛋白阳性患者中,9例出现影像学改变,说明血清S100蛋白表达早于影像学改变,可作为放射性脑损伤诊断较早期的指标,与文献报道相符[4]。疗程中期8例血清S100蛋白阳性患者至疗程结束后血清S100蛋白表达量进一步升高,且头颅影像学检查出现典型脑损伤征象,可见,放射性脑损伤与治疗时间密切相关,血清S100蛋白表达量可反映脑损伤的程度。

通常情况下,放射治疗的总剂量为5 000~7 000 cGy。资料显示放射性治疗总剂量为6 000 cGy时,放射性脑损伤的发生率为1%~5%;总剂量为7 000 cGy时,放射性脑损伤的发生率高达25%~50%[5]。放射性脑损伤的程度与照射时间、剂量(单次和总剂量)、部位和体积相关。本研究中,5 000、6 000和7 000 cGy治疗组血清S100蛋白的阳性率分别为9.5%(2/21)、14.3%(4/28)和29.7%(11/37),与资料显示的结果基本相符。5 000 cGy和6 000 cGy治疗组阳性率无显著差异,但与7 000 cGy组有显著性差异,说明血清S100蛋白表达与

放射治疗的剂量密切相关。

星形细胞瘤在颅内多个部位均发生。本研究观察了相同治疗剂量条件下顶叶、额叶、颞叶、枕叶和其他部位肿瘤患者血清S100蛋白表达情况，结果表明各部位之间血清S100蛋白表达无显著差异，说明血清S100蛋白表达与肿瘤发生部位无关。可能的原因是不同部位脑组织损伤后，S100蛋白从受损的星形细胞释放向其他部位扩散或者放射线向四周扩散导致损伤出现均一性[6]。

本研究初步报告了放射性脑损伤与血清S100蛋白表达的关系，探讨了血清S100蛋白表达在放射性脑损伤早期诊断中的作用以及与损伤程度的关系。但研究的病例数有限，观察时间较短，有必要进一步扩大研究样本数，延长观察时间，深入研究血清S100蛋白表达与星形细胞瘤放射性治疗脑损伤预后的关系，建立放射性脑损伤临床预警机制，为临床诊治提供参考，提高放疗水平，延长肿瘤患者生存率和提高生活质量。

参考文献：

[1] Moore BW. A soluble protein characteristic of the nervous system[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 1965, 19(9): 739-44.

[2] Buttner T, Weyers S, Postert T, et al. S100 protein: serum marker of focal brain damage after ischemic territorial MCA infarction[J]. *Stroke*, 1997, 28(10): 1961-5.

[3] Rosen H, Sunnerhagen KS, Herlitz J, et al. Serum levels of the brain derived protein S-100 and NSE predict long term outcome after cardiac arrest[J]. *Resuscitation*, 2001, 49(2): 183-91.

[4] Ingebrigtsen T, Romner B. Serial S-100protein serum measurements related to early magnetic resonance imaging after minor head injury[J]. *J Neurosurg*, 1996, 85(5): 945-8.

[5] 陈振东, 孙 燕, 王肇炎. 实用肿瘤并发症诊断治疗学[M]. 合肥: 安徽科学技术出版社, 1997. 254-8.

[6] 丘 勇, 石 梅, 魏丽春, 等. 中等剂量(20 Gy)电离辐照后早期大鼠脑内S-100免疫反应胶质细胞的变化[J]. *中国神经科学杂志*, 2002, 18(2): 495-8.

Qiu Y, Shi M, Wei LC, et al. Early dynamic distribution of S-100-immunopositive glial cells in the rat brain after medium dose (20 Gy) ionizing irradiation[J]. *Chin J Neurosci*, 2002, 18(2): 495-8.

参考文献：

[1] Moore BW. A soluble protein characteristic of the nervous system[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 1965, 19(9): 739-44.

[2] Buttner T, Weyers S, Postert T, et al. S100 protein: serum marker of focal brain damage after ischemic territorial MCA infarction[J]. *Stroke*, 1997, 28(10): 1961-5.

[3] Rosen H, Sunnerhagen KS, Herlitz J, et al. Serum levels of the brain derived protein S-100 and NSE predict long term outcome after cardiac arrest[J]. *Resuscitation*, 2001, 49(2): 183-91.

[4] Ingebrigtsen T, Romner B. Serial S-100protein serum measurements related to early magnetic resonance imaging after minor head injury[J]. *J Neurosurg*, 1996, 85(5): 945-8.

[5] 陈振东, 孙 燕, 王肇炎. 实用肿瘤并发症诊断治疗学[M]. 合肥: 安徽科学技术出版社, 1997. 254-8.

[6] 丘 勇, 石 梅, 魏丽春, 等. 中等剂量(20 Gy)电离辐照后早期大鼠脑内S-100免疫反应胶质细胞的变化[J]. *中国神经科学杂志*, 2002, 18(2): 495-8.

Qiu Y, Shi M, Wei LC, et al. Early dynamic distribution of S-100-immunopositive glial cells in the rat brain after medium dose (20 Gy) ionizing irradiation[J]. *Chin J Neurosci*, 2002, 18(2): 495-8.

