

引用本文:袁燕,郭双喜,王聪聪.心肌肌钙蛋白 I、神经元特异性烯醇酶及 S-100 β 蛋白对急性一氧化碳中毒后迟发性脑病的预测价值[J].安徽医药,2022,26(4):714-717.DOI:10.3969/j.issn.1009-6469.2022.04.017.

◇临床医学◇



心肌肌钙蛋白 I、神经元特异性烯醇酶及 S-100 β 蛋白对急性一氧化碳中毒后迟发性脑病的预测价值

袁燕^{ab},郭双喜^{ab},王聪聪^{ab}

作者单位:新乡医学院第一附属医院,^a神经内科一病区,^b老年病科,河南 卫辉 453100

摘要: **目的** 探讨血清心肌肌钙蛋白 I (cTn I)、神经元特异性烯醇酶(NSE)及中枢神经特异性蛋白(S-100 β)与急性一氧化碳中毒(ACOP)程度的关系以及对一氧化碳中毒后迟发性脑病(DEACMP)的预测价值。**方法** 选择2017年6月至2019年6月新乡医学院第一附属医院收治的68例ACOP病人为ACOP组,同时选择此期间在该院体检的40例健康受试者为健康对照组,检测并记录ACOP病人入院2 h内及健康受试者血清cTn I、NSE及S-100 β 水平,分析各检测指标与ACOP程度、一氧化碳中毒后迟发性脑病(DEACMP)发生的相关性以及DEACMP的预测价值。**结果** ACOP组病人血清cTn I [(0.56 $\pm$ 0.38) μ g/L]、NSE[(14.63 $\pm$ 5.33) μ g/L]及S-100 β [(0.21 $\pm$ 0.18) μ g/L]水平较健康对照组[(0.01 $\pm$ 0.00) μ g/L、(6.76 $\pm$ 2.41) μ g/L、(0.05 $\pm$ 0.03) μ g/L]明显升高,均差异有统计学意义($P<0.01$)。ACOP程度及DEACMP发生均与血清cTn I、NSE及S-100 β 水平呈显著正相关($P<0.001$)。ACOP病人DEACMP发生率为27.94%,ROC曲线分析示,血清S-100 β 诊断DEACMP的灵敏度(0.947)、特异度(0.878)、约登指数(0.825)及ROC曲线下面积(AUC)(0.973)均明显高于cTn I (0.737、0.694、0.431、0.787)和NSE(0.789、0.694、0.483、0.795),而后两者间差异无统计学意义。**结论** 血清cTn I、NSE及S-100 β 均可反映ACOP病人中毒程度,并对DEACMP发生具有一定的预测作用,尤其是S-100 β ,而cTn I、NSE及S-100 β 联合检测能进一步提高对DEACMP的预测价值,对指导DEACMP临床诊疗及早期预防具有重要价值。

关键词: 一氧化碳中毒; 缺氧,脑; 心肌肌钙蛋白 I; 神经元特异性烯醇酶; S-100 β 蛋白; 迟发性脑病

Predictive value of cardiac troponin I, neuron-specific enolase and S-100 β protein in delayed encephalopathy after acute carbon monoxide poisoning

YUAN Yan^{ab}, GUO Shuangxi^{ab}, WANG Congcong^{ab}

Author Affiliation:^aDepartment of Neurology, ^bDepartment of Geriatrics, The First Affiliated Hospital of Xinxiang Medical College, Weihui, Henan 453100, China

Abstract: **Objective** To investigate the relationship between serum cardiac troponin I (cTnI), neuron-specific enolase (NSE) and central nervous system-specific protein (S-100 β) and the degree of acute carbon monoxide poisoning (ACOP) and the predictive value of delayed encephalopathy after carbon monoxide poisoning (DEACMP). **Methods** Sixty-eight ACOP patients admitted to the First Affiliated Hospital of Xinxiang Medical College from June 2017 to June 2019 were selected as the ACOP group, and 40 healthy subjects who underwent physical examination in the hospital during this period were selected as the healthy control group. The serum levels of cTnI, NSE and S-100 β were detected and recorded in ACOP patients and healthy subjects within 2 hours of admission. The correlation of each index with the degree of ACOP, the occurrence of delayed encephalopathy after carbon monoxide poisoning (DEACMP) and the predictive value of DEACMP were analyzed. **Results** The serum levels of cTnI [(0.56 $\pm$ 0.38) μ g/L], NSE [(14.63 $\pm$ 5.33) μ g/L] and S-100 β [(0.21 $\pm$ 0.18) μ g/L] in the ACOP group were significantly higher than those in the healthy control group [(0.01 $\pm$ 0.00) μ g/L, (6.76 $\pm$ 2.41) μ g/L, (0.05 $\pm$ 0.03) μ g/L] ($P<0.01$). The degree of ACOP and the occurrence of DEACMP were significantly positively correlated with serum cTnI, NSE and S-100 β levels ($P<0.001$). The incidence of DEACMP in ACOP patients was 27.94%. ROC curve analysis showed that the sensitivity (0.947), specificity (0.878), Youden index (0.825) and area under the ROC curve (AUC=0.973) of serum S-100 β for the diagnosis of DEACMP were all significantly higher than cTnI (0.737, 0.694, 0.431, 0.787) and NSE (0.789, 0.694, 0.483, 0.795), but the difference between the latter two was not statistically significant. **Conclusions** Serum cTnI, NSE and S-100 β can reflect the degree of poisoning in ACOP patients and have a certain predictive effect on the occurrence of DEACMP, especially S-100 β . The combined detection of cTnI, NSE and S-100 β can further improve the predictive value of DEACMP and has important value in guiding the clinical diagnosis and early prevention of DEACMP.

Key words: Carbon monoxide poisoning; Hypoxia, brain; Cardiac troponin I; Neuron-specific enolase; S-100 β protein; Delayed encephalopathy

一氧化碳中毒后迟发性脑病(DEACMP)是急性一氧化碳中毒(ACOP)的常见并发症^[1],其往往出现在病人病情显著好转的假愈期后,主要以锥体系、锥体外系神经障碍及痴呆等症状为主,导致病人生存质量严重下降。目前,DEACMP病理机制仍不够明确,尽管ACOP程度与DEACMP发生存在一定的关联,但仍无法较为准确地对DEACMP发生进行预测。本研究对既往研究认为与神经损伤机制相关的血清心肌肌钙蛋白 I (cTn I)、神经元特异性烯醇酶(NSE)、中枢神经特异性蛋白(S-100 β)进行检测,旨在为ACOP程度评定和DEACMP的早期预测以及寻求有针对性临床诊疗方案提供依据,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2017年6月至2019年6月新乡医学院第一附属医院收治的68例ACOP病人为ACOP组。纳入标准:均符合内科学(8版)有关ACOP的诊断标准^[2]; (2)发病至入院时间<6 h。排除标准: (1)合并急性脑血管病、脑创伤、神经系统感染、癫痫等疾病及严重心、肺、肾脏的器官功能障碍者; (2)既往有精神疾病、锥体外系及智力障碍等疾病者; (3)治疗过程中死亡、处于植物生存状态以及失访者。ACOP组男31例,女37例,年龄范围18~73岁,年龄(46.71 $\pm$ 11.93)岁,发病时间范围2~5 h,发病时间(4.21 $\pm$ 0.76)h;同时选择此期间在该院体检的40例健康受试者为健康对照组,其中男19例,女21例,年龄范围20~68岁,年龄(45.32 $\pm$ 11.64)岁,两组纳入病例在性别、年龄方面差异无统计学意义($\chi^2=0.04$, $P=0.847$; $t=0.59$, $P=0.557$),具有可比性,病人或其近亲属均知情同意,本研究符合《世界医学协会赫尔辛基宣言》相关要求。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 入院后均立即常规给予高压氧并配合银杏达莫、丹参注射液静脉滴注,茴拉西坦、尼莫地平口服及对症治疗。

1.2.2 相关指标检测 所有病人均于入院2 h内采集静脉血5 mL,立即以3 000 r/min于离心机中离心15 min,取上清液在-20℃冰箱内保存待测。cTn I、NSE及S-100 β 应用采用罗氏 Elecsys-2010电化学发光免疫分析仪及配套试剂进行检测,均严格按照说明书进行操作。

1.3 观察指标及评价标准 观察并记录ACOP病人入院2 h内及健康受试者血清cTn I、NSE及S-100 β 水平,分析各检测指标与ACOP程度的相关性以及对一氧化碳中毒后迟发性脑病(DEACMP)的预测价值。

1.3.1 ACOP程度评价标准 轻度:碳氧血红蛋白<30%,意识清楚,以搏动性头痛为主的症状,脱离现

场症状迅速改善。中度:碳氧血红蛋白为30%~50%,有意识障碍(谵妄、躁动)及浅昏迷,头痛剧烈、呕吐、物理,经治疗意识迅速恢复。重度:碳氧血红蛋白>50%,中重度昏迷,合并有脑水肿、肺水肿等,神经系统阳性体征(肌张力增高,病理征阳性)^[3]。

1.3.2 DEACMP诊断标准 ACOP病人经一段清醒期后再次出现精神异常、智能改变肌张力增高和大小便失禁等症状为主的神经功能障碍,且头颅CT或MRI提示有广泛性脑白质损害即诊断为ACOP后迟发性脑病^[4]。

1.4 统计学方法 应用SPSS 18.0统计学软件对相关数据进行处理分析,计数资料比较采用 χ^2 检验,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用独立样本 t 检验,多组间比较采用方差分析,多组之间两两比较采用SNK- q 检验的方法;各检测指标与ACOP程度及DEACMP发生的相关性采用Spearman相关分析;各检测指标对ACOP后迟发性脑病的预测价值采用受试者工作曲线(ROC曲线)分析,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 ACOP病人血清cTn I、NSE及S-100 β 水平 检测结果显示,ACOP组病人血清cTn I、NSE及S-100 β 水平均较健康对照组明显升高,均差异有统计学意义($P<0.01$)。见表1。

表1 急性一氧化碳中毒(ACOP)病人与健康体检者血清cTn I、NSE及S-100 β 水平比较/(μ g/L, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	cTn I	NSE	S-100 β
健康对照组	40	0.01 $\pm$ 0.00	6.76 $\pm$ 2.41	0.05 $\pm$ 0.03
ACOP组	68	0.56 $\pm$ 0.38	14.63 $\pm$ 5.33	0.21 $\pm$ 0.18
t 值		9.20	8.81	5.57
P 值		<0.001	<0.001	<0.001

注:cTn I为心肌肌钙蛋白 I, NSE为神经元特异性烯醇酶, S-100 β 为中枢神经特异性蛋白。

2.2 ACOP程度与各检测指标的相关性 Spearman相关分析结果显示,ACOP程度与血清cTn I、NSE及S-100 β 水平呈显著正相关(相关系数分别为0.718、0.734、0.875,均 $P<0.001$),血清cTn I、NSE及S-100 β 水平越高,ACOP程度越重。见表2。

2.3 各检测指标与DEACMP发生的相关性 ACOP病人DEACMP发生率为27.94% (19/68), DEACMP病人血清cTn I、NSE及S-100 β 水平均明显高于非DEACMP病人($P<0.01$),经Spearman相关分析结果显示,DEACMP的发生与血清cTn I、NSE及S-100 β 水平呈显著正相关(相关系数分别为0.447、0.458、0.736,均 $P<0.001$),血清cTn I、NSE及S-100 β 水平越高,并发DEACMP的可能性也高。见表3。

表2 急性一氧化碳中毒(ACOP)程度与血清cTn I、NSE及S-100 β 水平的关系/($\mu\text{g/L}$, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	cTn I	NSE	S-100 β
轻度	22	0.32 $\pm$ 0.15	10.43 $\pm$ 2.27	0.09 $\pm$ 0.04
中度	31	0.48 $\pm$ 0.16	14.34 $\pm$ 3.06	0.17 $\pm$ 0.04
重度	15	1.08 $\pm$ 0.47	21.37 $\pm$ 5.62	0.48 $\pm$ 0.21
F值		41.56	41.96	68.01
P值		<0.001	<0.001	<0.001

注:cTn I为心肌肌钙蛋白I,NSE为神经元特异性烯醇酶,S-100 β 为中枢神经特异性蛋白。

表3 一氧化碳中毒后迟发性脑病(DEACMP)发生与血清cTn I、NSE及S-100 β 水平的关系/($\mu\text{g/L}$, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	cTn I	NSE	S-100 β
DEACMP	19	0.92 $\pm$ 0.51	19.10 $\pm$ 6.29	0.42 $\pm$ 0.22
非DEACMP	49	0.43 $\pm$ 0.18	12.89 $\pm$ 3.72	0.13 $\pm$ 0.05
t值		4.11	4.04	5.82
P值		0.001	0.001	<0.001

注:cTn I为心肌肌钙蛋白I,NSE为神经元特异性烯醇酶,S-100 β 为中枢神经特异性蛋白。

2.4 各指标单独及联合检测对DEACMP预测的效能参数及ROC曲线 通过绘制ROC曲线确定血清cTn I、NSE及S-100 β 诊断DEACMP的临界值,大于临界值者为DEACMP阳性,否则为阴性,计算各指标临界值诊断的灵敏度、特异度、约登指数以及ROC曲线下面积(AUC)。进一步通过计算cTn I、NSE及S-100 β (分别计为X1、X2、X3)logistic回归分析结果确定DEACMP预测概率值方程为: $P=1/[1+e^{-(4.439+1.832X1+0.268X2+3.312X3)}]$,同时确定三指标联合检测预测概率的预测变量PRE_1,将每组cTn I、NSE及S-100 β 数值代入以上回归方程得到预测概率值P,若P值 $\geq$ 预测变量PRE_1的临界值即诊断为DEACMP。见表4、图1。

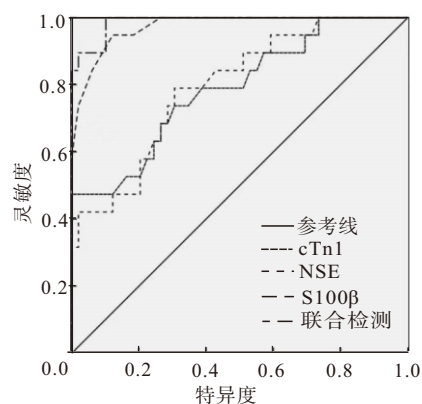
表4 各指标单独及联合检测对一氧化碳中毒后迟发性脑病(DEACMP)预测的效能参数

指标	临界值	灵敏度	特异度	约登指数	AUC(95%CI)
cTn I	0.526	0.737	0.694	0.431	0.787(0.663~0.912)
NSE	14.050	0.789	0.694	0.483	0.795(0.679~0.911)
S-100 β	0.175	0.947	0.878	0.825	0.973(0.922~1.000)
联合检测	0.517	0.895	0.980	0.875	0.988(0.943~1.000)

注:cTn I为心肌肌钙蛋白I,NSE为神经元特异性烯醇酶,S-100 β 为中枢神经特异性蛋白。

3 讨论

ACOP是临床常见的危重症之一,在意识清醒后一段时间,部分病人会并发以中枢神经系统功能损害症状为主的DEACMP^[5],有报道显示,我国DEACMP发生率达10%~30%,而重度中毒者其发生

**图1** 各指标单独及联合检测对一氧化碳中毒后迟发性脑病(DEACMP)预测的ROC曲线

率可达40%以上,且其致残率较高^[6]。但仅凭ACOP病人早期的临床症状、体征及中毒程度很难对其临床预后进行准确判断。因此,探索与ACOP程度及DEACMP相关的检测指标,对寻求有针对性的治疗方案,改善ACOP预后具有重要意义。

cTn I是一种仅存在于心脏的心肌结构蛋白,在心肌受损后能快速释放入血^[7],可作为心肌缺血损伤的标志物,具有很高的敏感性和特异性^[8]。有大量研究发现cTn I的异常升高也与神经功能受损关系密切。马明远等^[9]报道颅脑损伤病人cTn I异常发生率可达57%,郑元回等^[8]的研究也得到了类似的结果,认为颅脑损伤早期病人普遍存在cTn I的异常升高,且与损伤程度及预后密切相关。另有研究发现,ACOP病人普遍存在心肌损害,表现为血清心肌肌钙蛋白等指标的明显升高,且与DEACMP发生具有明显的相关性^[10]。本研究结果显示,ACOP组病人血清cTn I水平明显高于健康对照组,且与ACOP程度及DEACMP发生呈正相关(相关系数分别为0.718、0.447),与以往的研究结论一致。分析原因可能与ACOP所致的颅脑损伤使机体处于应激状态,影响下丘脑功能,以致交感神经-肾上腺髓质系统异常兴奋,促使血浆中儿茶酚胺分泌增加,同时一氧化氮、精氨酸加压素及血管紧张素II也明显升高^[8,11],造成机体出现冠状动脉痉挛,心肌细胞损伤或坏死,促进心肌酶及cTn I的释放,从而导致血清心肌酶及cTn I的异常升高有关。

NSE是一种特异性可溶性蛋白,主要分布于神经内分泌细胞及大脑神经元中,对神经元具有营养及保护作用^[12],常在中毒及神经损伤后大量释放进入脑脊液及血液^[5],能客观地反映脑损伤所致的神经元损害程度^[12]。有研究认为,NSE是预测ACOP是否可能导致病人意识丧失的敏感指标,NSE水平变化对ACOP所致大脑缺氧性损害程度具有一定的评估价值^[13-14]。刘书花等^[15]的研究发现,ACOP病人

在中毒后 24 h 血清 NES 水平明显升高,且随病情的好转而逐渐降低。而张秀明等^[16]的研究发现, DEACMP 病人脑脊液中 NSE 水平明显升高,对 DEACMP 病人神经元损伤程度的判断具有一定的临床价值。本研究结果显示, ACOP 组病人血清 NSE 水平明显高于健康对照组,且与 ACOP 程度及 DEACMP 发生呈正相关(相关系数分别为 0.734、0.458),其相关性程度与 cTn I 接近,与以上研究结论基本一致,提示 NSE 水平的升高可作为 ACOP 病人神经损伤程度及不良预后的客观指标。

S-100 β 是一种主要由神经胶质细胞合成和分泌的酸性钙离子结合蛋白,其主要功能是调节能量代谢、细胞生长以及细胞内信号传导^[14],但 S-100 β 的过度分泌往往会增加炎症因子的表达导致细胞凋亡^[17],是脑损伤程度和预后判断的重要标志物之一。何国厚等^[18]的研究发现,脑梗死病人早期血清 S-100 β 水平明显升高,且其变化程度与梗死面积呈明显的正相关,认为 S-100 β 可以作为神经损害程度的定量指标。靳平燕等^[17]的研究结果显示, ACOP 病人血清 S-100 β 水平较健康体检者明显升高,且随病人意识障碍程度的升高而逐渐增高。而 Park 等^[19]的研究认为, S-100 β 水平对 ACOP 病情评估及 DEACMP 的预测均有重要价值,其对 DEACMP 预测的灵敏度和特异度可达 90% 和 87%。本研究结果显示, ACOP 组病人血清 S-100 β 水平明显高于健康对照组,且与 ACOP 程度及 DEACMP 发生呈显著正相关(相关系数分别为 0.875、0.736),其相关性程度与明显高于 cTn I 和 NSE,与以上研究结论一致,均体现了血清 S-100 β 检测在 ACOP 病人病情评估及 DEACMP 预测中的重要价值。

本研究通过绘制 ROC 曲线对以上 3 种检验指标对 DEACMP 发生的预测价值进行了定量评价,结果显示,血清 S-100 β 以 0.175 $\mu\text{g/L}$ 作为临界值,其诊断 DEACMP 的灵敏度、特异度、约登指数以及 ROC 曲线下面积(AUC)均明显高于 cTn I 和 NSE,而后两者差异有统计学意义(S-100 β : 0.947、0.878、0.825、0.943; cTn I : 0.737、0.694、0.431、0.787; NSE: 0.789、0.694、0.483、0.795),与 Park 等^[19]关于 S-100 β 的研究结果基本一致。而进一步对各指标联合检测的预测价值进行分析显示, AUC、约登指数、特异度分别为 0.988、0.875、0.980,均较单独检测有不同程度提升。提示单独检测血清 S-100 β 对 DEACMP 的预测价值较高,而 cTn I、NSE 及 S-100 β 联合检测能进一步提高对 DEACMP 的预测价值,值得在 DEACMP 预防中推广。

参考文献

- [1] 齐永霞,耿丽莹.急性一氧化碳中毒患者迟发性脑病的临床治疗观察[J].卒中与神经疾病,2014,21(4):241-242.
- [2] 葛均波,徐永健.内科学[M].8版.北京:人民卫生出版社,2013:907.
- [3] 于奇晋,王康军,沈卉,等.高压氧联合药物治疗一氧化碳中毒迟发性脑病42例分析[J].医学综述,2008,14(23):3670-3672.
- [4] 常新荣.一氧化碳中毒迟发性脑病的发病机制及其诊断治疗进展[J].临床医学工程,2012,19(12):2283-2285.
- [5] 刘劲松,王本荣,张晶.早期联合检测动脉血 Lac 及血清 NSE 对一氧化碳中毒后迟发性脑病的预测价值[J].医学研究杂志,2015,44(3):137-140.
- [6] 张晓莉.急性一氧化碳中毒后迟发性脑病大鼠模型的建立及其表型评价[D].新乡:新乡医学院,2016.
- [7] 郭玉娟,李曼,严家来.CK-MB、cTnI 在新生儿缺氧缺血性脑病时的变化及临床意义[J].安徽卫生职业技术学院学报,2007,6(5):36-37.
- [8] 郑元回,郑金意,章剑.急性颅脑损伤患者血清 CKMB、cTnI 和 EKG 异常改变的临床意义[J].中国临床研究,2011,24(6):477-478.
- [9] 马明远,李轶男,周立新,等.急性脑血管病及急性颅脑损伤并发脑心综合征的治疗[J].第一军医大学学报,2005,25(8):1058-1059.
- [10] 武晓宁,安连朝,马军恒.一氧化碳中毒患者心肌损害与迟发脑病的相关性[J].中国民康医学,2016,28(5):29-30,35.
- [11] YANG Y, HUANG W, LÜ X. Early changes of endothelin, nitric oxide and arginine-vasopressin in patients with acute cerebral injury[J]. Chin J Traumatol, 2002,5(5):259-262.
- [12] 朱泉.血清 NSE 的动态测定对 CO 中毒患者的意义[J].实验与检验医学,2008,26(6):691,636.
- [13] YARDAN T, CEVIK Y, DONDERICI O, et al. Elevated serum S100B protein and neuron-specific enolase levels in carbon monoxide poisoning[J]. Am J Emerg Med, 2009,27(7):838-842.
- [14] 王海涛,方以群,潘晓雯.急性一氧化碳中毒几种相关生化指标的诊治意义[J].环境与职业医学,2013,30(8):640-643.
- [15] 刘书花,张文忠,杨峰,等.急性 CO 中毒患者血清神经元特异性烯醇化酶的变化及临床检测意义[J].中国急救医学,2009,29(7):640-642.
- [16] 张秀明,高耀东,万光霞,等.急性 CO 中毒后迟发性脑病患者脑脊液酶类活性测定的临床意义[J].中风与神经疾病杂志,2002,19(5):297-298.
- [17] 靳平燕,林明.神经元特异性烯醇化酶及脑活性肽 100 β 蛋白在急性一氧化碳中毒中的意义[J].临床荟萃,2016,31(1):71-73.
- [18] 何国厚,陈俊,胡秀学,等.急性脑梗死患者 S-100, NSE, MBP 浓度的测定与临床的相关性研究[J].第四军医大学学报,2006,27(6):526.
- [19] PARK E, AHN J, MIN YG, et al. The usefulness of the serum S100B protein for predicting delayed neurological sequelae in acute carbon monoxide poisoning[J]. Clin Toxicol, 2012,50(3):183-188.

(收稿日期:2020-10-31,修回日期:2020-12-30)