

血清 S100B 蛋白对肺癌脑转移的诊断价值

张丽红 方晓婷 董学君

摘要 目的 检测肺癌脑转移患者血清 S100B 蛋白水平,探讨 S100B 作为肺癌脑转移相关血清标志物的可能性。**方法** 采用 ELISA 分别检测 111 例肺癌脑转移患者(肺癌脑转移组)、62 例肺癌未转移患者(肺癌无转移组)、33 例肺癌其他部位转移患者(肺癌其他转移组)、38 例健康体检者(健康对照组)血清 S100B 水平,应用 SPSS19.0 分析组间差异并制作 ROC 曲线。**结果** 肺癌脑转移组 S100B 水平高于肺癌无转移组、其他转移组和健康对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);肺癌无转移组与其他转移组、健康对照组 S100B 水平差异无统计学意义($P > 0.05$)。S100B 水平与病理分型、肿瘤年限、年龄、性别、吸烟史均无关($P > 0.05$)。S100B 诊断肺癌脑转移的 AUC 为 0.701,敏感度为 45.0%,特异性为 91.0%。**结论** 肺癌脑转移患者血清 S100B 蛋白水平升高,S100B 蛋白诊断肺癌脑转移具有一定的敏感度和较高的特异性,具有一定的临床价值,可以作为肺癌脑转移的血清标志物。

关键词 S100B 蛋白 肺癌脑转移 ROC 曲线

中图分类号 R446

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2019.01.014

Diagnostic Values of Serum S100B Protein for Lung Cancer with Brain Metastasis. Zhang Lihong, Fang Xiaoting, Dong Xuejun. Shaoxing People's Hospital, Zhejiang 312000, China

Abstract Objective To detect the levels the serum S100B protein in patients with brain metastasis of lung cancer, and explore the possibility of using S100B as a serum marker associated with brain metastasis of lung cancer. **Methods** The level of serum S100B protein was detected by ELISA respectively in 111 cases with brain metastasis of lung cancer (brain metastasis of lung cancer group), 62 cases without metastasis of lung cancer (lung cancer without metastasis group), 33 cases with metastasis of other parts of lung cancer (lung cancer with other parts metastasis group) and 38 healthy volunteers (control group). We analyzed the difference between the groups and made ROC Curve with SPSS19.0. **Results** (1) Brain metastasis of lung cancer group showed higher S100B protein level than the lung cancer without metastasis group, the lung cancer with other parts metastasis group and the healthy control group ($P < 0.05$), but there were no significant changes in the lung cancer without metastasis group, the lung cancer with other parts metastasis group and the healthy control group ($P > 0.05$). (2) S100B protein level was not related to pathological type, tumor age, age, sex and smoking history. (3) The measurement showed an AUC of 0.701. And the sensitivity and specificity of S100B protein in the diagnosis of brain metastasis of lung cancer were 45.0% and 91.0%, respectively. **Conclusion** Serum S100B protein was up-regulated in patients with brain metastasis of lung cancer and has a certain sensitivity and specificity in the diagnosis of brain metastasis of lung cancer. It has certain clinical value and can be used as a serum marker for brain metastasis of lung cancer.

Key words S100B protein; Brain metastasis of lung cancer; ROC curve

肺癌是人类最常见的恶性肿瘤之一,其脑转移发生率明显高于黑色素瘤、乳腺癌、肾癌及结直肠癌^[1],20%~65%的肺癌患者在病程中会发生脑转移,是脑转移性肿瘤中最常见的类型,如不经任何治疗,其自然生存时间仅 1.5~9.5 个月^[2~5]。因此,早期诊断、及时治疗是减轻患者痛苦、延长患者生命的

关键。目前对于脑转移的诊断基本依靠磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)、计算机断层扫描(computed tomography, CT)等影像学技术。但是,影像学检查往往难以准确地判断病灶微小的脑转移,且由于费用昂贵、患者不易走动等原因,连续的影像学检查受到限制,不能动态观察患者的病情。因此,寻找一项简单、准确、快速、经济的实验室指标对肺癌脑转移的早期诊断、疗效观察及预后评估意义重大。近年来,S100B 蛋白在恶性肿瘤中的应用成为研究热点,S100B 蛋白可能成为部分恶性肿瘤脑转移患者早期诊断、疗效判断的标志物^[6,7]。本研究检测肺癌脑

基金项目:浙江省医药卫生科技项目(2016KYB302);浙江省医药卫生科技平台项目(2017RC030)

作者单位:312000 绍兴市人民医院(张丽红、董学君);325000 温州医科大学(方晓婷)

通讯作者:张丽红,电子信箱:whb0575@163.com

转移患者血清 S100B 蛋白水平,探讨其对肺癌脑转移的诊断价值。

资料与方法

1. 病例资料与分组:收集浙江省肿瘤医院及笔者医院 2016 年 6 月~2017 年 12 月经影像学及病理确诊的肺癌脑转移患者血清 111 例,设为肺癌脑转移组(包括肺腺癌 62 例、肺鳞癌 29 例、小细胞肺癌 15 例、神经内分泌癌 3 例、大细胞肺癌 2 例);另设肺癌无转移组 62 例(包括肺腺癌 36 例、肺鳞癌 21 例;小细胞肺癌 3 例,神经内分泌癌 1 例、肺母细胞癌 1 例)、肺癌其他转移组 33 例(包括肺癌骨转移 21 例、肺癌肝转移 6 例、肺癌纵膈淋巴结转移 6 例)、健康对照组 38 例。具体病例资料见表 1。

表 1 标本的临床资料

分组参数	肺癌脑转移组	肺癌无转移组	肺癌其他转移组	健康对照组
例数	111	62	33	38
性别				
男性	77	40	21	22
女性	34	22	12	16
年龄(岁)				
中位数	59	61	65	63
范围	43~75	37~82	39~79	40~75

2. 方法:(1)样本收集与保存:所有受试者清晨空腹抽取静脉血 3ml 入真空采血管,4000r/min 离心 5min,收集血清,分装后于-20℃保存。(2)试剂:S100B 蛋白检测试剂购自 Arigo 生物科技公司。(3)S100B 蛋白检测:方法参照说明书,每块板均以试剂盒提供的标准品浓度与实际所测的吸光度(A)值绘制标准曲线,并计算出标准曲线的直线回归方程,将样品的 A 值代入方程式,计算出样品浓度,进行板间差异校正。

3. 统计学方法:应用 SPSS 19.0 统计学软件进行统计分析,4 组人群血清 S100B 浓度资料均为偏态分布,以 $P_{50}(P_{25} \sim P_{75})$ 表示,两组间差异比较采用非参数检验中的 Mann-Whitney U 检验,多组间差异比较采用 Kruskal-Wallis H 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

肺癌脑转移组、肺癌无转移组、其他转移组、健康对照组 4 组人群血清 S100B 蛋白水平比较,详见表 2。

表 2 各组人群 S100B 蛋白水平比较[$P_{50}(P_{25} \sim P_{75})$,ng/ml]

组别	n	S100B
健康对照组	38	0.497(0.349~0.704)
肺癌无转移组	62	0.623(0.517~0.755)
肺癌其他转移组	33	0.587(0.546~0.673)
肺癌脑转移组	111	0.788(0.596~0.935)
病理分型		
腺癌组	62	0.774(0.602~0.935)
鳞癌组	29	0.835(0.646~0.998)
其他组	20	0.733(0.530~0.857)
肿瘤年限(年)		
<1	59	0.754(0.596~0.935)
1~2	27	0.821(0.633~0.917)
2~3	11	0.571(0.511~1.024)
>3	14	0.841(0.705~0.908)
年龄(岁)		
>60	50	0.796(0.619~0.937)
≤60	61	0.785(0.562~0.909)
性别		
男性	77	0.821(0.568~0.956)
女性	34	0.744(0.619~0.910)
吸烟史		
有	69	0.759(0.543~0.934)
无	42	0.798(0.643~0.935)

由表 1 可以看出,肺癌脑转移组 S100B 水平高于肺癌无转移组、肺癌其他转移组和健康对照组,差异有统计学意义(P 分别为 0.000、0.001、0.000);肺癌无转移组与肺癌其他转移组、健康对照组 S100B 水平差异无统计学意义(P 分别为 0.684、0.109)。S100B 水平与病理分型、肿瘤年限、年龄、性别、吸烟史均无关(P 分别为 0.285、0.819、0.397、0.744、0.207)。

2. 应用 SPSS 19.0 统计学软件绘制 S100B 蛋白诊断肺癌脑转移的受试者工作曲线(receiver operating characteristic curve,ROC),计算曲线下面积(area under the curve,AUC),选择约登指数最大处为最佳筛查阳性界值(cut-off),得到 S100B 蛋白诊断肺癌脑转移的 AUC 为 0.701,敏感度为 45.0%,特异性为 91.0%,详见图 1。

讨 论

S100B 蛋白属于 S100 蛋白家族,是一类低分子量的 EF 手型钙离子结合蛋白,主要存在于中枢神经系统的星状胶质细胞和外周神经系统的施万细胞、朗格汉斯细胞内,是神经系统的特异性蛋白,也是脑神经胶质细胞完整性的特异性标志蛋白^[8,9]。血液中 S100B 蛋白含量相对稳定,与年龄和性别无关,它通过肾脏代谢和排泄,半衰期估计为 30~130min^[10]。

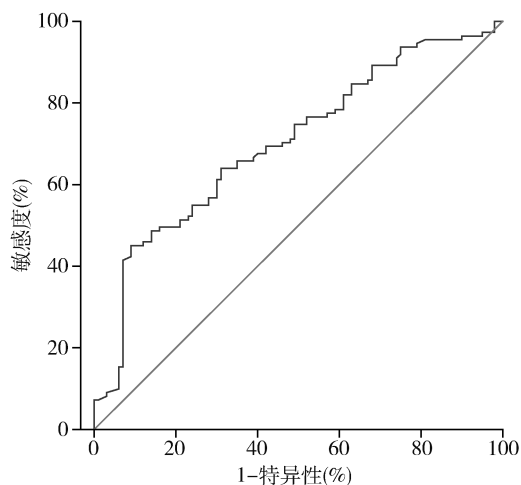


图1 血清 S100B 诊断肺癌脑转移的 ROC 曲线

S100B 释放到血液中的机制仍未明确,最广为接受的理论是,当脑损伤或血-脑脊液屏障受损时,脑脊液内 S100B 迅速升高,通过血-脑脊液屏障进入外周血,因此血清 S100B 蛋白可作为中枢神经系统受损的早期标志物^[11-14]。近来有研究认为肿瘤细胞在转移过程中与转移部位的细胞间存在信息交流,循环肿瘤细胞脑转移过程中,功能失调的星形胶质细胞也可能起到促进脑转移发生的作用^[15,16]。在肿瘤未发生转移前,星形胶质细胞防止癌细胞进入脑组织,对脑组织具有保护作用,一旦发生转移即起到促进作用^[17]。S100B 蛋白作为脑神经胶质细胞的特异性蛋白,在脑内转移性癌组织生长时大量释放到脑脊液中,可以通过被破坏的血-脑脊液屏障,分泌到血液中,使血清 S100B 水平作为癌症脑转移的标志物成为可能。

本实验采用 ELISA 方法检测肺癌脑转移、肺癌无转移、肺癌其他转移患者及健康对照者血清 S100B 蛋白水平,结果显示,肺癌脑转移患者血清 S100B 蛋白水平高于肺癌无转移患者、肺癌其他部位转移患者和健康对照者;肺癌无转移患者、肺癌其他部位转移患者、健康对照者之间差异无统计学意义;不同病理分型亚组和不同肿瘤年限亚组间差异无统计学意义。提示 S100B 蛋白在肺癌脑转移患者中特异性升高且与病理分型和肿瘤年限无关,而在肺癌未转移及肺癌骨、肝等其他器官转移患者中不升高,可以作为肺癌脑转移患者的血清蛋白标志物。本实验还分析了肺癌脑转移患者血清 S100B 水平与年龄、性别、有无吸烟史的关系,得到 S100B 水平与上述肺癌高危因素均无关。应用 SPSS 19.0 绘制 S100B 蛋白诊断肺癌

脑转移的 ROC 曲线,选择约登 (Youden) 指数最大处为最佳筛查阳性界值 (cut-off),得到 S100B 蛋白诊断肺癌脑转移的敏感度为 45.0%,特异性为 91.0%。目前,临床上尚缺乏敏感且特异的肺癌脑转移诊断标志物。有研究证实肺癌脑转移患者血清 CYFRA21-1、CEA、SCC 等经典肺癌标志物水平高于肺癌无转移患者,但是这些标志物敏感度较低,不同的病理分型患者中差异较大,且无法区分肺癌脑转移和肺癌其他部位转移,因此, CYFRA21-1、CEA、SCC 等标志物多用于肺癌脑转移的预后判断和疗效观察,用于诊断的意义不大^[18,19]。S100B 蛋白诊断肺癌脑转移具有一定的敏感度和较高的特异性,且不受病理分型的影响,能很好地区分肺癌脑转移和其他部位的转移,具有较大的临床价值。

血清 S100B 蛋白具有采样方便、价格便宜、对人体损伤小等优点,且临床实验室对于血清 S100B 蛋白的检测已较成熟,具有良好的准确性和重复性。综上所述,血清 S100B 蛋白对肺癌脑转移的诊断具有较大价值,可以作为潜在的肺癌脑转移相关标志物。

参考文献

- 1 Schouten LJ, Rutten J, Huveneers HA, *et al.* Incidence of brain metastases in a cohort of patients with carcinoma of the breast, colon, kidney, and lung and melanoma [J]. *Cancer*, 2002, 94 (10): 2698-2705
- 2 Owonikoko TK, Arbiser J, Zelnak A, *et al.* Current approaches to the treatment of metastatic brain tumours [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2014, 11 (4): 203-222
- 3 Preusser M, Capper D, Ilhan - Mutlu A, *et al.* Brain metastases: pathobiology and emerging targeted therapies [J]. *Acta Neuropathol*, 2012, 123 (2): 205-222
- 4 Soffietti R, Cornu P, Delattre JY, *et al.* EFNS Guidelines on diagnosis and treatment of brain metastases: report of an EFNS Task Force [J]. *Eur J Neurol*, 2006, 13 (7): 674-681
- 5 Liu W, Zhao J, Wei YJ. Association between brain metastasis from lung cancer and the serum level of myelin basic protein [J]. *Exp Ther Med*, 2015, 9 (3): 1048-1050
- 6 Weide B, Richter S, Büttner P, *et al.* Serum S100B, lactate dehydrogenase and brain metastasis are prognostic factors in patients with distant melanoma metastasis and systemic therapy [J]. *PLoS One*, 2013, 8 (11): e81624
- 7 Lippi G, Cervellin G. Protein S100B: from cancer diagnostics to the evaluation of mild traumatic brain injury [J]. *Clin Chem Lab Med*, 2016, 54 (5): 703-705
- 8 Koch MW, George S, Wall W, *et al.* Serum NSE level and disability progression in multiple sclerosis [J]. *J Neurol Sci*, 2015, 350 (1-2): 46-50
- 9 Shadi A, Kamran H, Mehrdad T, *et al.* Reducing head computed