

S100B 蛋白在放射性脑损伤评价中作用的 Meta 分析

赵 林¹, 李金龙², 丁界先³, 王小虎¹, 张春林¹, 李益民¹, 张秋宁^{1,2}

(1.甘肃省肿瘤医院,甘肃 兰州 730050; 2.兰州大学第一临床医学院,甘肃 兰州 730000;

3.兰州大学第二临床医学院,甘肃 兰州 730000)

摘 要: [目的] 研究血清 S100B 蛋白在诊断颅内恶性肿瘤患者放射性脑损伤中的作用。 [方法] 计算机检索中国生物医学文献数据库、中国期刊全文数据库、中文科技期刊全文数据库、万方数据库、PubMed、Embase 和 The Cochrane Library, 纳入 S100B 蛋白与放射性脑损伤关系的研究, 并用 RevMan5.2 软件进行统计分析。 [结果] 共纳入 5 篇研究, Meta 分析结果显示: 接受放疗患者的 S100B 水平均高于脑胶质瘤患者和脑转移瘤患者的 S100B 水平 ($P < 0.05$); 接受放疗总剂量 5000cGy 患者 S100B 阳性人数少于接受放疗总剂量 7000cGy 患者 S100B 阳性人数 ($P < 0.05$); 普通放疗患者的 S100B 水平高于三维适形或调强放疗, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。 [结论] 血清 S100B 蛋白可作为颅内恶性肿瘤放射性脑损伤诊断的较早期监测指标。

关键词: S100B; 放射性脑损伤; Meta 分析

中图分类号: R735.7 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2015)01-0039-05

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2015.01.B009

Meta-analysis on the Role of Serum S100B Protein in Evaluation of Radiation-induced Brain Damage

ZHAO Lin¹, LI Jin-long², DING Jie-xian³, et al.

(1. Gansu Tumor Hospital, Lanzhou 730050, China; 2. The First Clinical Medical College of Lanzhou University, Lanzhou 730000, China; 3. The Second Clinical Medical College of Lanzhou University, Lanzhou 730000, China)

Abstract: [Purpose] To investigate the role of serum S100B protein in the diagnosis for radiation-induced brain damage in patients with brain malignancy. [Methods] Studies related with S100B protein and radiation-induced brain damage were searched from Chinese Biomedical Literature Database, China Academic Journals, Chinese Journal Full-text Database of Science and Technology, Wanfang Database, PubMed, Embase and The Cochrane Library. RevMan5.2 software was used for Meta-analysis. [Results] A total of 5 studies were involved. Meta analysis showed : S100B levels in patients received radiotherapy were higher than those in patients with brain metastases and glioma ($P < 0.05$). S100B positive expression patients in total radiation dose of 5000cGy group were less than those in total radiation dose of 7000cGy group ($P < 0.05$). S100B levels in patients with conventional radiotherapy were higher than those with three-dimensional conformal radiotherapy or intensity-modulated radiotherapy, with significant difference ($P < 0.05$). [Conclusion] Serum S100B protein may be used as an indicator for earlier diagnosis of radiation-induced brain damage in patients with malignant brain tumor.

Subject words: S100B; radiation-induced brain injury; Meta-analysis

放射性脑损伤是脑瘤放射治疗的严重并发症之一,这种损伤往往是不可逆的。放射性脑损伤极

基金项目: 甘肃省自然科学基金计划(0803RJZA070);兰州市社会科技发展规划(2009-1-64)

通讯作者: 张秋宁,副主任医师,博士;兰州大学第一临床医学院,甘肃省肿瘤医院内3科,甘肃省兰州市七里河区小西湖东街2号(730000);E-mail: zqn168@sina.com

收稿日期: 2014-03-31; **修回日期:** 2014-06-03

大地影响患者的生活质量和生存期,因此,如何早期诊断和防治放射性脑损伤成为临床工作的重点和难点。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 MRI),但患者只有在损伤的中晚期才出现相应的症状和体征。目前尚缺乏实验室生物检测指标,寻找适宜的生物检测指标,对放射

性脑损伤早期诊断和预防具有现实的临床意义。近年来,对脑组织损伤的生物学标志物的研究正在逐步深入,这些标志物主要为 S100 蛋白家族和神经元特异性烯醇化酶(NSE)等。S100 蛋白是在 1965 年由 Moore 在牛脑中发现的,是一种酸性的钙离子结合蛋白。S100 蛋白由两种亚基组成,形成 S100 $\alpha\alpha$ 、S100 $\alpha\beta$ 、S100 $\beta\beta$ 三种组合形式。S100 $\alpha\beta$ 和 S100 $\beta\beta$ 常被通称为 S100B。生理状态下,脑中 S100B 蛋白在胚胎第 41d 即有微弱表达,成年后相对稳定^[1]。S100B 蛋白在正常成人血清中小于 20ng/L,通常较难测出。当中枢神经系统损伤时,S100B 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 S100B 蛋白增加,因此检测血清或脑脊液中 S100B 蛋白水平可作为脑损伤的诊断指标^[2]。为了客观评价 S100B 蛋白在放射性脑损伤评价中的价值,本研究采用 Meta 分析的方法分析当前 S100B 蛋白与放射性脑损伤关系的研究,期望为放射性脑损伤的早期诊断提供证据支持。

1 资料与方法

1.1 纳入排除标准

纳入 S100B 蛋白与放射性脑损伤关系的研究,排除有关 S100B 蛋白的动物实验和体外实验。关注不同患者人群、放疗总剂量和方案等对 S100B 蛋白水平的影响。

1.2 文献检索

计算机检索中国生物医学文献数据库、中国期刊全文数据库、中文科技期刊全文数据库、万方数据库、PubMed、Embase 和 The Cochrane Library,检索时间从各数据库建库至 2014 年 4 月 30 日。中文检索式为 S100B 蛋白 AND 放射 AND 脑损伤,英文检索式为“S100B protein”AND “radiat*”AND “brain injury”。主要检索采用主题词与自由词相结合的方式,并根据具体数据库调整,所有检索策略通过多次预检索后确定。另外,追查已纳入文献的参考文献,以获取以上检索未发现的相关信息。

1.3 文献筛选和资料提取

2 位研究者交叉核对纳入研究的结果,对有分歧而难以确定其是否纳入的研究通过讨论或第 3 位研究者决定是否纳入。提取数据主要包括:①一

般资料:题目、作者姓名、发表日期和文献来源;②研究特征:研究对象的一般情况、各组患者的基线可比性;③相关指标。如遇分歧通过讨论或根据第 3 位研究人员的意见协商解决。

1.4 统计学处理

采用 RevMan5.2 统计软件^[3]进行 Meta 分析。计数资料采用比值比(OR)为疗效分析统计量,计量资料采用均数差(MD),各效应量均以 95%CI 表示。各纳入研究结果间的异质性采用 χ^2 检验,若 $P>0.1$,采用固定效应模型进行分析,若存在统计学异质性($P<0.1$)时,分析异质性来源,确定是否能采用随机效应模型。如果研究间存在明显的临床异质性,只对其进行描述性分析。必要时,采用敏感性分析检验结果的稳定性。若纳入研究大于 9,通过制作漏斗图评价发表偏倚。

2 结果

2.1 文献检索

按照检索策略和资料收集方法,共查到相关文献 120 篇,通过阅读题名和摘要后排除受试对象与本研究纳入标准不符的文献 100 篇,初筛后符合标准的 20 篇文献进一步阅读全文,再经过阅读全文按纳入标准及数据完整性进行筛选,共纳入 5 个研究^[4-8]。

2.2 纳入研究一般情况

共 5 篇文献纳入研究,研究例数 56~96 例不符,对纳入研究患者的数量、年龄、性别和肿瘤类型进行汇总(Table 1)。

2.3 Meta 分析

2.3.1 正常人群、放疗患者与脑胶质瘤患者和脑转移瘤患者 S100B 水平比较

放疗患者 S100B 水平高于脑胶质瘤患者和脑转移瘤患者 S100B 水平,且差异具有统计学意义(异质性检验分别为: $I^2=18\%$, $I^2=39\%$,同质性均好)(95%CI 分别为:41.95~83.85,40.68~82.74, $P<0.05$);正常人群 S100B 水平低于脑胶质瘤患者和脑转移瘤患者 S100B 水平(异质性检验: $I^2=0$,同质性好),但差异无统计学意义;脑胶质瘤患者的 S100B 水平与脑转移瘤患者 S100B 水平的差异无统计学意义(异质性检验: $I^2=15\%$,同质性好)(Figure 1)。

2.3.2 不同放疗总剂量患者 S100B 水平情况

接受放疗总剂量 5000cGy 患者 S100B 阳性人

Table 1 Characteristics of the trials included in the Meta analysis

Study	N	Age(M/F)	Gender(M/F)	Type of tumor(n)
Wu SJ(2009) ^[4]	56	47±16/44±14	36/20	Glioma(30),metastatic tumor(26)
Yu F(2010) ^[5]	90	45.12±14.21	57/33	Glioma (49),metastatic tumor (41)
Guo LB(2013) ^[6]	96	41±16	57/39	Glioma (96)
Song WS(2005) ^[7]	86	45±16/43±13	52/34	Astrocytoma(86)
Wang YY(2008) ^[8]	57	17~69	31/26	Glioma (20),metastatic tumor (21),brain tumor after radiation(16)

Note: M: male; F: female.

数少于接受7000cGy患者S100B阳性人数,且差异具有统计学意义(异质性检验: $I^2=0$,同质性好)(OR=0.25,95%CI:0.08~0.77, $P<0.05$);接受放疗总剂量5000cGy、6000cGy患者S100B阳性人数分别少于接受放疗总剂量6000cGy、7000cGy患者(异质性检验分别为: $I^2=39\%$, $I^2=15\%$,同质性均好),但差异无统计学意义($P>0.05$)(Figure 2)。

2.3.3 不同放疗方案患者S100B水平情况

普通放疗患者的S100B水平高于三维适形或调强放疗患者的S100B水平,且差异具有统计学意义(异质性检验: $I^2=23\%$,同质性好)(95%CI:0.01~0.04, $P<0.05$);普通放疗患者的S100B水平高于普通放疗+三维适形放疗患者的S100B水平(异质性检验: $I^2=33\%$,同质性好),但差异无统计学意义($P>0.05$);普通放疗+三维适形放疗患者的S100B水平低于三维适形或调强放疗患者的S100B水平(异质性检验: $I^2=15\%$,同质性好),但差异无统计学意义($P>0.05$)(Figure 3)。

2.3.4 发表偏倚评价

由于只纳入了5个研究,根据Cochrane Handbook推荐大于9个研究进行发表偏倚评价,因此,本研究未进行漏斗图评价发表偏倚。

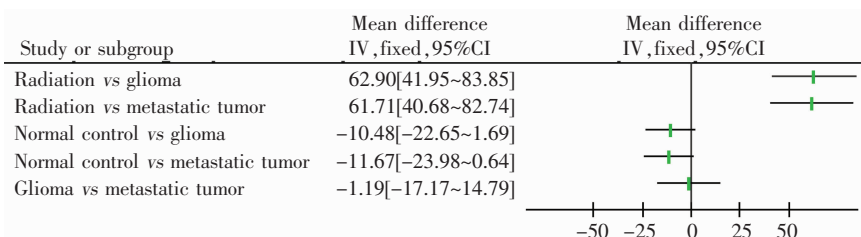


Figure 1 Serum S100B Protein in different subgroups

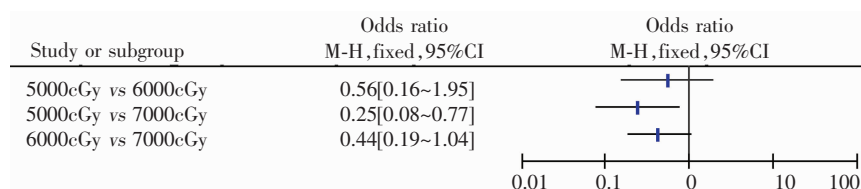
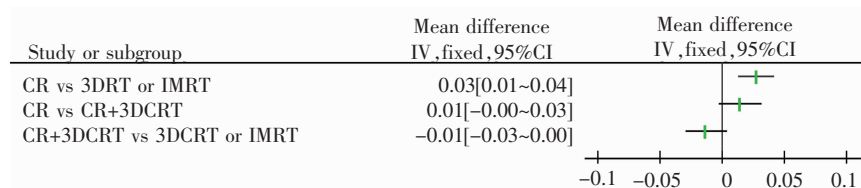


Figure 2 Serum S100B protein in different radiotherapy dose groups



Note: CR:conventional radiotherapy; 3DCRT:three-dimensional conformal radiotherapy; IMRT:intensity-modulated radiotherapy.

Figure 3 Serum S100B protein in different radiotherapy technology groups

3 讨论

对于原发和继发性脑部肿瘤患者,放射治疗是必不可少的一种治疗手段,在治疗肿瘤的同时放射性脑损伤不可避免,放射性脑损伤是影响脑瘤患者生存期和生活质量的重要因素,探寻早期脑组织损伤预测因素具有重要的临床意义。S100B主要表达于中枢神经系统中,且大多数由胶质细胞合成、分泌。S100B是特异性脑功能蛋白,是胶质细胞的有丝

分裂原,也是胶质细胞与神经元相互作用的中间介质,可促进胶质细胞的增殖和神经元生长及损伤修复。S100B 蛋白功能包括:①调节蛋白激酶 c 和钙调蛋白的磷酸化及 RNA 的合成,从而调节细胞的能量代谢;②增强 ATP 酶的活性,构成与维持由磷脂构成的细胞膜表面,参与微管、微丝的解聚;③作为细胞内的正常成分参与细胞内外钙离子水平的调节;④具有神经营养作用,神经胶质细胞可以旁分泌和自分泌 S100B 蛋白,作用于神经元和神经胶质细胞,从而促进神经的生长和损伤的修复,但高水平的 S100B 蛋白却可以产生神经毒性;⑤在体外可诱导神经元和神经胶质细胞凋亡^[9]。研究表明,血清中 S-100B 水平与脑损伤程度有密切关系,可以作为脑损伤后神经生化新标志物^[10-12]。

本研究结果显示,接受放疗患者 S100B 水平均高于脑胶质瘤患者和脑转移瘤患者的 S100B 水平,接受放疗总剂量 5000cGy 患者 S100B 阳性人数分别低于接受放疗总剂量 6000cGy、7000cGy 患者 S100B 阳性人数,同时 6000cGy 患者 S100B 阳性人数低于接受放疗总剂量 7000cGy 患者 S100B 阳性人数。说明放疗前颅内恶性肿瘤组织脑损伤轻微,原因可能与其病理特征相关。颅内恶性肿瘤的病理特点为病灶内主要以细胞的异常增生为主,不存在或仅存在少量胶质细胞的损伤;其实质部分大多微血管较多,这些恶性肿瘤释放白三烯、缓激肽、血管舒缓素(激肽系统)、谷氨酸、多胺和血小板激活因子等,均可致血脑屏障(BBB)通透性增高,但没有完全缺失,BBB 被破坏程度较低。

三维适形、调强放疗是近年兴起的一种新型精确放射治疗技术,其技术特征是利用三维治疗计划系统设计共面或非共面的不规则野进行分次照射,射野的形状在射束观方向上与病变投影保持一致,从而给靶区以充足的剂量照射,且剂量分布均匀,并最大限度地减少危及器官受照剂量,在最大限度杀灭肿瘤细胞的同时,尽量保护周围正常组织、器官,从而减少放射治疗的并发症,显著提高控制率及患者生存率。普通放疗患者的 S100B 水平高于三维适形或调强放疗及普通放疗+三维适形放疗患者的 S100B 水平,但普通放疗+三维适形放疗患者的 S100B 水平低于三维适形或调强放疗患者的 S100B 水平,这表明三维适形和调强放疗能较全脑放疗明

显减轻放射性脑损伤程度,说明该放疗方式能保护周围正常组织、器官,从而减少放射治疗的并发症,进而提高控制率及患者生存率,但是全程三维适形或适形调强放疗可能由于多个设野照射,脑组织低剂量受照射体积较大,S100B 水平较高。

综上所述,颅内恶性肿瘤放疗可导致 S100B 蛋白水平升高且与放射治疗疗程(剂量)、放疗方案相关,血清 S100B 蛋白可能作为颅内恶性肿瘤放射性损伤诊断的较早期监测指标。但该研究纳入文章数量较少,每个临床研究样本量有限,放疗剂量及放疗计划设计一致性较差,因此应扩大样本量、设计高质量的临床研究进一步明确血清 S100B 蛋白测定在放射性脑损伤诊断价值,进而改善脑部肿瘤放疗后的生活质量,提高治疗疗效。

参考文献:

- [1] Moore BW. A soluble protein characteristic of the nervous system [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 1965, 19 (6): 739-44.
- [2] Zimmer DB, Cornwall EH, Landar A, et al. The S100 protein family: history, function and expression [J]. *Brain Res Bull*, 1995, 37(4): 417.
- [3] Review Manager (RevMan) [CP]. Version 5.2. Copenhagen: the Nordic Cochrane Center, the Cochrane Collaboration, 2012.
- [4] Wu SJ, Lan SM, Du LL, et al. Serum S-100B protein in the diagnosis of cerebral radiation injuries in patients with brain malignant tumor: a preliminary study [J]. *Chinese Journal of Radiation Oncology*, 2009, 18(4): 312-315. [武思俊, 兰胜民, 杜丽莉, 等. 血清 S-100B 蛋白诊断颅内恶性肿瘤放疗引起放射性脑损伤的应用研究[J]. *中华放射肿瘤学杂志*, 2009, 18(4): 312-315.]
- [5] Yu F, Ou YY, Lv FJ. Expression and clinical significance of S-100B protein in brain injury patients after brain tumor radiotherapy [J]. *Chinese Journal of Cellular and Molecular Immunology*. 2010, 26(8): 803-804. [于凡, 欧阳羽, 吕发金. S100B 蛋白在颅内肿瘤放疗治疗引起脑损伤患者血清中的表达及临床意义[J]. *细胞与分子免疫学杂志*, 2010, 26(8): 803-804.]
- [6] Guo LB, Song WS, S WM, et al. Serum S100B protein and radiation-induced brain injury evaluation in glioma patients [J]. *Chinese Journal of Gerontology*, 2013, 33(3): 573-575. [郭立兵, 宋维舒, 石卫民, 等. 血清 S-100B 蛋白在

- 胶质细胞瘤放射性脑损伤评价中的应用[J].中国老年学杂志,2013,33(3):573-575.]
- [7] Song WS,Guo LB,Huang LY,et al. Serum S100B protein and radiation-induced brain injury in astrocytoma patients [J].Journal of First Military Medical University,2005,25(6):723-725.[宋维舒,郭立兵,黄志勇,等.血清 S100B 蛋白与星形细胞瘤放射性脑损伤的关系[J].第一军医大学学报,2005,25(6):723-725.]
- [8] Wang YY,Lan SM. Relationship between serum S100B protein and radiation-induced brain injury in glioma patients [J]. Chinese Journal of Neuro-Oncology,2008,6(1):30-34.[王艳艳,兰胜民.S100B 对于脑肿瘤及其放射性损伤的评价及临床意义[J].中国神经肿瘤杂志,2008,6(1):30-34.]
- [9] Qiu Y,Shi M,Wei LC,et al. Early dynamic distribution of S-100-immunopositive glial cells in the rat brain after medium-dose(20Gy) ionizing irradiation[J].Chinese Journal of Neuroscience,2002,18(2):495-498. [邱勇,石梅,魏丽春,等.中等剂量(20Gy)电离辐射后早期大鼠脑内 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):495-498.]
- [10] Undén J,Romner B.Can low serum levels of S100B predict normal CT findings after minor head injury in adults? An evidence-based review and meta-analysis [J]. J Head Trauma Rehabil,2010,25(4):228-240.
- [11] Beaudoux JLS100B protein;a novel biomarker for the diagnosis of head injury[J].Ann Pharm Fr,2009,67(3):187-194.
- [12] Xia XH,Zhou CN,He XN,et al. Value of serum S-100B and GFAP levels for diagnosis and severity evaluation of traumatic brain injury[J]. Journal of Third Military Medical University,2014,36(3):283-286. [夏小辉,周昌龙,贺学农,等.血清中 S-100B、GFAP 的水平对创伤性脑外伤的诊断及病情评估价值 [J]. 第三军医大学学报,2014,36(3):283-286.]

浙江省放射肿瘤学重点实验室 2015 春季研讨会

——脑胶质瘤和脑转移瘤放射治疗会议通知

为了推动浙江省放射肿瘤学重点实验室项目的建设,促进和提高放射治疗新进展和新技术的应用水平,由浙江省肿瘤医院和浙江省放射肿瘤学重点实验室主办的脑胶质瘤和脑转移瘤放射治疗专题研讨会将于 2015 年 3 月 14 日在杭州召开。

会议特别邀请一批我国著名放疗专家作学术报告,同时安排相应的脑胶质瘤放射治疗靶区勾画和计划设计的示教和实际操作训练。内容主要有三个方面:脑胶质瘤和脑转移瘤放射治疗的原则;放疗靶区的定义和勾画;放射治疗计划的设计和优化。

组委会诚挚邀请全国各地的专家和同道,在 2015 年的春天莅临杭州,相聚在美丽的西子湖畔,畅叙友情,交流心得,共同促进我国神经肿瘤放射治疗事业的发展。