



## Serum S100B Determination in the Management of Pediatric Mild Traumatic Brain Injury

Damien Bouvier,<sup>1</sup> Mathilde Fournier,<sup>1</sup> Jean-Benoît Dauphin,<sup>2</sup> Flore Amat,<sup>2</sup> Sylvie Ughetto,<sup>3</sup> André Labbé,<sup>2</sup> and Vincent Sapin<sup>1\*</sup>

译：王楠 校对：奚苏静

### S100B检测与小儿轻度外伤性脑损伤管理

意外事故是儿童致病致死的主要诱因，其中大脑外伤是最主要的致死性损伤。据多家创伤中心的报告显示，在儿童外伤致死事件中，脑部损伤的比例为75%-97%。据统计，低于一岁的儿童发生外伤性脑损伤（TBI）的概率为1/285。同时，在低于两岁的儿童死亡事件中，TBI导致的死亡占比高达80%。微小或严重TBI非常容易诊断，但是如何正确诊断婴儿及儿童的轻度TBI（mTBI），即使对于经验丰富的医师而言也仍然是一项艰巨挑战。其中一方面是由于通过询问得到的创伤病史信息有限，另一方面婴儿呈现出的临床症状往往是非特异性的。目前，解决该问题主要有两种策略：1. 常规颅内CT（CCT）检查与无症状排除，2. 入院24小时观察，对出现临床恶化症状的患者进行颅内CT检查。但是，目前以上两种策略均存在缺陷。CCT检查会对婴儿及儿童产生电离辐射，同时还需要服用镇定剂；而住院观察则需要高费用成本。因此，目前已经建立了评估算法及儿童和青少年mTBI分类以减少非必要的CCT检查及入院观察。即便如此，仍有大多数CCT和入院观察是潜在可避免的，因为93% mTBI儿童并没有颅内病变。从经济角度出发，使用生物标志物检测可以减少不必要的医疗消费，研究生物标志物对于TBI的预测价值已经成为热门的研究领域。目前，已经有很多标志物被建议用于mTBI的预测诊断，其

中S100B可能是一种最灵敏最相关的标志物。

S100B是一种小型二聚体蛋白（分子量约为21kDa），由α链或β链组成，属于钙结合蛋白多基因家族。S100B主要由中枢神经系统细胞表达（主要为星状胶质细胞还有神经细胞），黑色素瘤细胞和一些其他组织也可检出S100B。这种功能性蛋白参与多种细胞内和细胞间的相互作用，包括蛋白质磷酸化、细胞迁移及神经元分化与增殖等。对于mTBI而言，S100B在成年人应用的优点已经被确认。研究者通过荟萃分析确认了S100B在mTBI诊断的应用价值，同时也表示S100B在儿童中的应用还需要更多的研究。S100B对于mTBI儿童的初步评估价值仍有待进一步确认。一项关于109例儿童的研究显示，该研究建立的S100B cut-off值在减少非必需CCT方面的敏感性为100%。另一项关于111例儿童的研究显示，S100B是一种非常宝贵的mTBI诊断手段。此外，该结论也得到了其他研究的验证，但S100B在mTBI儿童方面的应用仍然需要更多研究。最后，上述的研究中均提到针对3岁以下的儿童，需要建立特异性S100B参考值范围。

因此，本研究的目的是通过评估S100B浓度在不同严重程度的TBI中的差异显著性从而评估S100B对于儿童mTBI管理的应用价值；同时通过评价S100B的临床应用价

值为临床医师提供参考信息以降低非必要的CCT及入院观察。

## 1. 实验材料与方法：

1.1 研究设计与患者：该前瞻性研究的开展时间为2010年4月至2011年4月。所有儿童（0-16岁，入院3小时内）样本均来自于闭合性脑部创伤，并且根据Masters分级按严重程度分成了三组。Master组3为严重性外伤性脑损伤组（阳性质控组），对应的GCS评分低于13，伴有意识丧失或意识逐步下降。Master组2为轻度外伤性脑损伤，对应的入院时GCS评分为13-15，同时至少伴有12种危险因素中的一种（短暂性意识丧失、外伤性健忘症、恶心、呕吐、严重或渐进性头痛、头晕、眩晕、醉、抗凝、颅骨骨折、癫痫及年龄低于2岁）。Master组1为微小外伤性脑损伤，对应的GCS为15，其无症状或仅伴有头痛或瘀伤。后续会对患者的临床演变（CE）进行24小时以上的跟踪，对于不良CE的定义为：呕吐、面瘫、运动障碍、眩晕、运动反射障碍、癫痫、渐进性头痛或行为改变；良好CE则定义为无上述症状。更多患者信息请参考原文。

1.2 头颅CT扫描：详细信息请参见原文。

1.3 S100B检测：样本测试前于-80度保存，试剂为罗氏S100B试剂。更多试剂盒信息请参见原文。

1.4 统计分析：具体详细信息，请参见原文。

## 2. 结果分析：

### 2.1 患者与S100B的浓度中位数

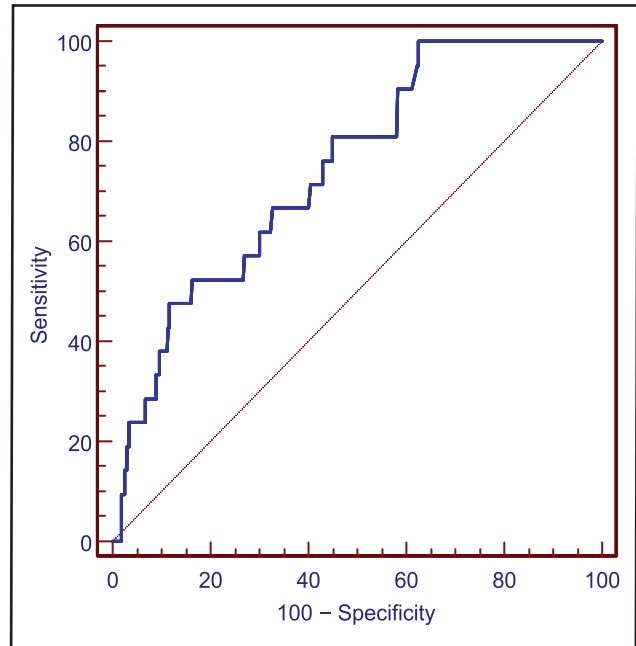
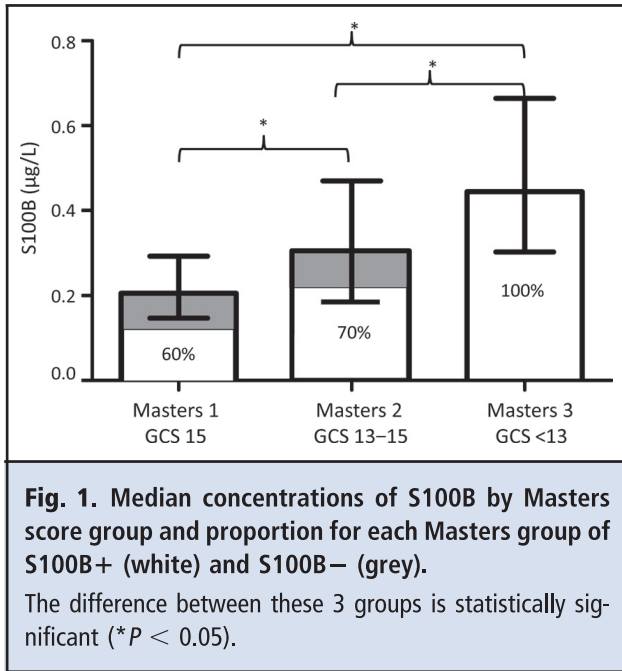
共446例儿童TBI患者入选，其中Master组1病例为183（占比41%），Master组2病例为241（占比54%），Master组3病例为22（占比5%）。外伤发作至采血的平均时间间隔为2小时5分钟。男/女性别比例为1.68。446例儿童中大于2周岁的人群占比77%，9-24个月之间的人群占比17%，小于9个月的人群占比7%。家庭事故是最主要的TBI诱因（占比73%），其中由儿童身高高度摔落事故占比（27%），从1-2米高度摔落事故占比（19%），更多信息见表1。对于三种不同分组的病例，S100B的中位数分别为0.21μg/L（0.15-0.29，组1），0.31μg/L（0.18-0.47，组2）和0.44μg/L（0.30-0.66，组3）。三组的结果差异显著，如图1所示。此外，S100B阳性与不同Master分组之间存在明显的线性递增——组1的阳性率为60%，组2的阳性率为70%，组3的阳性率为100%（图1）。

### 2.2 S100B、临床演变（CE）及经济效益

在424例Masters 组1和2的儿童中，有21例患者被归为不良CE组。如表2所示，S100B检测阳性的患者与不良CE相关，敏感性为100%，特异性36%。S100B检测的ROC的AUC为0.75（图2），说明S100B是TBI患者进行不良CE或良好CE正确分组时非常重要的指标。敏感性为100%的最佳阈值为0.19μg/L。本研究入选的样本中，242例住院样本中有81例（33.5%）样本为S100B阴性。在法国，S100B检测的花费为44美金，而住院的日均花费为1587美金。因此若对患者进行S100B检测可能节省潜在花销约为117875美金{（81例非住院患者 \* 1587美金）-（242潜在住院患者 \* 44美金）}。

**Table 1. Origins of traumatic brain injury for the 446 children.**

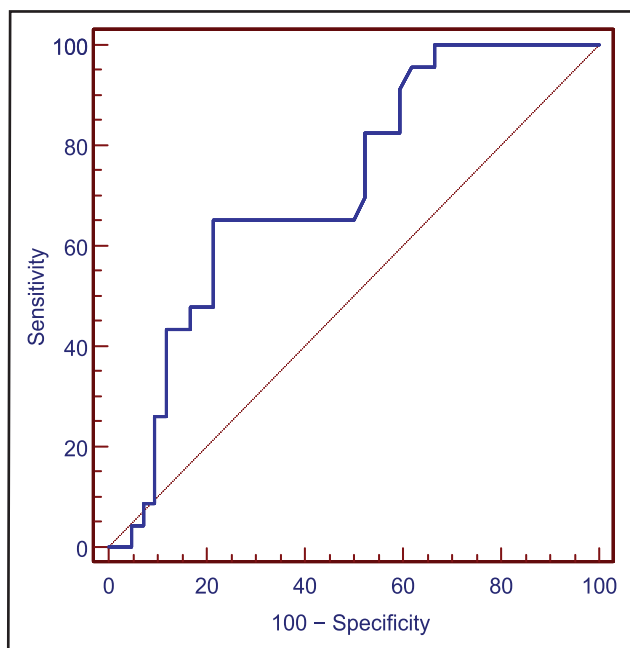
Origin	n (%)
Domestic accident	326 (73%)
Fall from child's height	120 (27%)
Fall between 1 and 2 m	85 (19%)
Fall while running	36 (8%)
Fall down stairs	36 (8%)
Collision	36 (8%)
Fall >2 m	13 (3%)
Sports related	71 (16%)
Bicycle, ski, or horse	53 (12%)
Collision	18 (4%)
Road accident	31 (7%)
Bicycle, pedestrian	18 (4%)
Scooter, motorcycle	9 (2%)
Car	4 (1%)
Intoxication/discomfort	9 (2%)
Not specified	9 (2%)



**Table 2. S100B concentration by CCT, clinical evolution, and management.<sup>a</sup>**

	S100B+	S100B–	Sensitivity	Specificity	Positive predictive value	Negative predictive value
CCT+	23	0	100% (85.2%–100%)	33% (20%–50%)	45% (31%–60%)	100% (77%–100%)
CCT–	28	14				
Bad CE	21	0	100% (84%–100%)	36% (31%–41%)	8% (5%–11%)	100% (97%–100%)
Good CE	258	145				
Hospitalized	161	81				
Nonhospitalized	118	64				

<sup>a</sup> Patients exhibiting serum concentrations below the cutoff (0.35 µg/L for age 0–9 months; 0.23 µg/L for age 10–24 months; 0.18 µg/L for age >24 months) were counted as S100B–, and those above as S100B+. CCT–: mTBI patients with no signs of trauma-relevant intracerebral lesions. CCT+: mTBI patients with at least 1 pathophysiological trauma-relevant intracerebral lesion. The symptoms of bad CE were vomiting, facial paralysis, movement disorders, vertigo, photomotor reflex disorder, seizure, progressive headache, or behavior change. Good CE was indicated by absence of these symptoms. Numbers in parentheses are 95% CIs.



**Fig. 3. ROC curve of S100B measurement for discrimination between CCT- and CCT+ mTBI patients.**

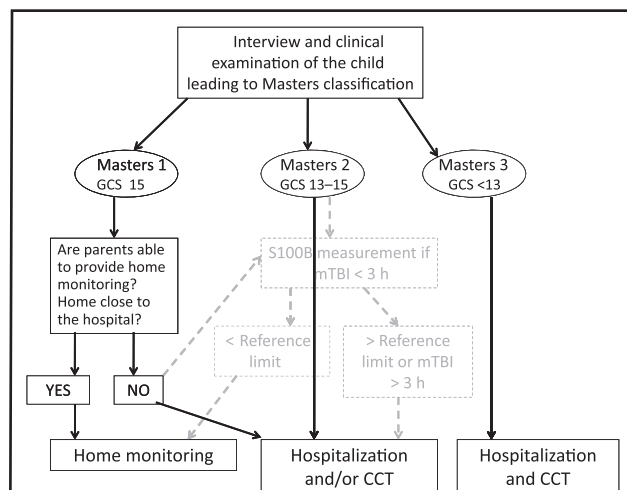
The area under the curve is 0.72 (95% CI, 0.59–0.82) for the diagnostic ability of S100B concentrations to discriminate mTBI patients with trauma-relevant intracerebral lesions on CCT scans (CCT+) and those with none (CCT-). This value confirms a significant ( $P = 0.002$ ) capacity of S100B to differentiate between CCT- and CCT+ in patients after mTBI.

### 2.3 S100B与CCT

在Masters组2中，65例患者进行了CCT检查。其中23例检测结果呈阳性，其病理生理学创伤相关分析结果为：硬脑膜外出血（21.5%）、出血性脑挫伤（18%）、骨折（18%）、硬脑膜下出血（14%）、非出血性创伤（14.5%）、蛛网膜下腔出血（11%）及耳血肿（3%）。其中，仅出现骨折的儿童患者没有进行住院治疗。其余症状的儿童均进行了1-11天的住院观察。对于CCT阳性的病例，S100B中位数为 $0.57\mu\text{g/L}$ （0.29-0.90），而CCT阴性病例的S100B中位数则为 $0.28\mu\text{g/L}$ （0.14-0.41），该两组中位数差异显著。当CCT阳性时，由S100B阳性检出的患者的敏感性为100%，特异性为33%（Table 2）。Fig显示，S100B是TBI患者是否进行CCT检测的重要指示指标，ROC曲线下面积为0.72。敏感性为100%的阈值为 $0.18\mu\text{g/L}$ 。

### 3. 讨论

在本前瞻性研究中，通过446例儿童样本的分析，阐释了S100B检测对于儿童mTBI管理的潜在价值。S100B在成人脑损伤中的应用在之前已经得到了确认，通过结合S100B检测，可以使无效的CCT检测减少约30%。而在儿科样本研究中，发现S100B浓度的线性升高与脑损伤严重程度相关则尚属首次。通过对脑损伤成人及儿童S100B阈值的建立，可以降低高达33%的mTBI患者不必要的CCT检测，该阈值的敏感性为100%。同时，通过引入生物标志物检测，可以降低儿科mTBI管理中辐射检测的使用。在人类生命周期中，根据CT检查致癌风险与年龄的函数关系式中可以看出，辐射致癌的最高风险即为婴儿期，而在这之后风险则随着年龄迅速下降。



**Fig. 4. Established and proposed (with use of S100B measurement) decision algorithm for CCT or hospitalization indication in children under mTBI management.**

The text written in black (with solid frames and arrows) represents the current practice of mTBI management. The gray text (with dotted frames and arrows) represents an alternative decisional algorithm including S100B measurement.

尽管CCT仍然是TBI检测的金标准，但是目前医生更倾向让患者留院进行短暂观察而非进行放射性检查。对于留院观察的患者，主要针对的是Master组2中的患者，也包含少数Master组1的患者。而通过对患者S100B的检测，本研究首次发现了S100B可用于判断Master组1和2中的不良CE，敏感性为100%，特异性为36%。该结果提示，S100B是TBI患者进行正确的CE分组的重要指标。S100B对于TBI儿童不良CE及CCT+的敏感性100%的阈值分别为0.19和0.18 $\mu$ g/L。该阈值与最近研究人员建立的2岁后儿童S100B的参考值非常相似。

对于无疼痛症状的患者，S100B对于不良CE和CCT+的正确判断，可以降低约33.5%的不必要入院。另一方面，如果仅通过S100B阳性来进行判断，也将会增加不必要入院。正如许多非特异性的生物标志物一样，S100B不能单独使用，必须与其他临床检查结合同时对儿童及青少年mTBI患者进行分类。现有已经建立的mTBI管理流程与未来加入S100B的新流程的对比如Fig 4所示。由于S100B的

半衰期很短，仅为120分钟，因此，如果未来mTBI管理中加入了S100B检测，患者的经脉采血必须要在发病后的3小时内完成。近期一份综述显示，头部损伤患者S100B的延迟检测可能会导致大脑神经损伤程度的错误评估。降低采血量也是建议的措施之一，根据最近的一份关于毛细管采血检测S100B的研究显示，减少采血量将会使采血流程进一步简化，同时还可以降低采血对于儿童造成的疼痛感。在未来，通过将S100B与一些新标志物联合检测（如泛素C末端水解酶L1和145KD全血影蛋白降解产物等）将会进一步加强S100B的临床应用价值。上述的两种新型标志物在mTBI儿童中并不会升高，同时，尽管本研究中使用的阳性对照数相对较低，但是得出的结论仍然是值得期待的，因为本研究推导出的敏感性与特异性与之前大样本量研究得到的结果高度一致。

总之，本研究对S100B对于儿童mTBI管理的应用价值进行了阐述。S100B检测可以有效降低不必要的放射性检查、节省住院开支及降低mTBI管理在儿科急诊中的时长。