

## 肝移植围手术期血浆 S-100 $\beta$ 和神经元特异性烯醇化酶的变化及与术后脑病的关系

孙海云 蔡琰 庞红宇 黑子清 黎尚荣

**【摘要】** 目的 观察肝移植围手术期血浆 S-100 $\beta$  和神经元特异性烯醇化酶(NSE)的变化,并分析其与术后脑病发生的关系。方法 选择行同种异体原位肝移植手术患者 30 例;于麻醉后(T1)、术毕时(T2)及新肝 24 h(T3)经左侧颈内静脉导管取颈静脉球部血,采用酶联免疫吸附法(ELISA)检测 S-100 $\beta$  和 NSE 浓度;并根据术后是否发生脑病分为脑病组和非脑病组,分析 S-100 $\beta$  和 NSE 浓度与脑病发生的相关性。结果 30 例患者 S-100 $\beta$  浓度在 T2 时较 T1 时显著升高[(3.715 $\pm$ 1.523) $\mu$ g/L 比(1.478 $\pm$ 0.809) $\mu$ g/L,  $P$ <0.01],在 T3 时[(1.765 $\pm$ 0.894) $\mu$ g/L]下降接近 T1 水平;NSE 浓度在 T2 时较 T1 时显著升高[(26.684 $\pm$ 7.973) $\mu$ g/L 比(14.012 $\pm$ 4.612) $\mu$ g/L,  $P$ <0.01], T3 时[(18.105 $\pm$ 7.345) $\mu$ g/L]显著下降,但仍高于 T1 水平。脑病组(11 例)和非脑病组(19 例)患者 S-100 $\beta$ 、NSE 浓度变化趋势与全体患者相同;脑病组 T3 时 S-100 $\beta$  浓度高于非脑病组[(2.007 $\pm$ 0.854) $\mu$ g/L 比(1.468 $\pm$ 0.903) $\mu$ g/L,  $P$ <0.05],且 S-100 $\beta$  与脑病发生相关( $r$ =0.385,  $P$ =0.039),T1、T2 时 S-100 $\beta$  浓度与脑病无相关关系;3 个时间点 NSE 浓度与脑病发生均无相关关系。结论 血浆 S-100 $\beta$  和 NSE 水平在术毕时升高,提示在肝移植术中发生了脑损伤,但是监测 S-100 $\beta$  和 NSE 均不能预测脑病的发生。

**【关键词】** 肝移植; 血浆; S-100 $\beta$ ; 神经元特异性烯醇化酶; 术后脑病

**Changes in plasma S-100 $\beta$  and neuron-specific enolase in peri-operative period of orthotopic liver transplantation and its relationship with encephalopathy after operation** SUN Hai-yun, CAI Jun, PANG Hong-yu, HEI Zi-qing, LI Shang-rong. Department of Anesthesiology, Third Affiliated Hospital, Zhongshan University, Guangzhou 510630, Guangdong, China

Corresponding author: CAI Jun, Email: cj\_gz@tom.com

**【Abstract】** **Objective** To observe the changes in plasma S-100 $\beta$  and neuron-specific enolase (NSE) and to study their relationship with encephalopathy after orthotopic liver transplantation (OLT). **Methods** Thirty patients without neurological disease undergoing OLT were studied. Plasma S-100 $\beta$  and NSE were examined at three time points: after induction of anesthesia (T1), at the end of operation (T2) and 24 hours after reperfusion of the transplant (T3). The difference of plasma S-100 $\beta$  and NSE between encephalopathy group and non-encephalopathy group was analyzed. **Results** Eleven patients were complicated with encephalopathy after OLT. In 30 patients, S-100 $\beta$  at T2 [(3.715 $\pm$ 1.523)  $\mu$ g/L] was higher than that at T1 [(1.478 $\pm$ 0.809)  $\mu$ g/L,  $P$ <0.01]; S-100 $\beta$  at T3 [(1.765 $\pm$ 0.894)  $\mu$ g/L] decreased to normal level (T1). NSE at T2 [(26.684 $\pm$ 7.973)  $\mu$ g/L] was higher than that at T1 [(14.012 $\pm$ 4.612)  $\mu$ g/L,  $P$ <0.01]. At T3, the level of plasma NSE [(18.105 $\pm$ 7.345)  $\mu$ g/L] was decreased, but higher than that at T1. Plasma S-100 $\beta$  and NSE in encephalopathy group (11 cases) and non-encephalopathy group (19 cases) showed the same tendency of change as all of the patients. Plasma S-100 $\beta$  at T3 in encephalopathy group [(2.007 $\pm$ 0.854) $\mu$ g/L] was higher than that in non-encephalopathy group [(1.468 $\pm$ 0.903)  $\mu$ g/L,  $P$ <0.05], and it was correlated with the presence of encephalopathy ( $r$ =0.385,  $P$ =0.039), but not at T1 and T2. Plasma NSE at three time points showed no relationship to the presence of encephalopathy. **Conclusion** The increase in plasma S-100 $\beta$  and NSE during OLT indicates the occurrence of damage to the brain. But plasma S-100 $\beta$  and NSE cannot predict encephalopathy after OLT.

**【Key words】** liver transplantation; plasma; S-100 $\beta$ ; neuron-specific enolase; encephalopathy after operation

肝脏移植是治疗终末期肝病惟一有效的方法,由于围手术期经常存在明显的血流动力学变化,缺血/再灌注(I/R)损伤和酸碱失衡、电解质紊乱等都

可导致脑损伤,使术后神经系统并发症发病率很高。近年来研究显示,联合且动态检测血中 S-100 蛋白和神经元特异性烯醇化酶(NSE)水平变化,可作为脑损伤患者的早期诊断指标,并对病情评价、判断预后具有诊断价值<sup>[1-2]</sup>。本研究中拟通过观察颅内静脉血 S-100 $\beta$  和 NSE 变化,以探寻肝移植围手术期脑损

DOI:10.3760/cma.j.issn.1003-0603.2009.02.009

基金项目:广东省科技计划项目(2006B36003019)

作者单位:510630 广东广州,中山大学附属第三医院麻醉科

通信作者:蔡琰,Email:cj\_gz@tom.com

伤的客观证据并观察其与脑病发生的关系。

1 资料与方法

1.1 研究对象:选择 2006 年 11 月—2007 年 3 月中山大学器官移植研究所肝脏移植中心接受同种异体原位肝移植手术患者 30 例,男 28 例,女 2 例;年龄 28~64 岁,平均 43.7 岁;乙型肝炎(乙肝)肝硬化合并或不合并肝癌 17 例,重型肝炎 13 例。排除标准:术前已出现肝性脑病患者;术前存在糖尿病、高血压、心脏病、感染性休克、低血容量休克及其他的严重心肺疾病者;术前存在神经系统疾病和术后出现脑病以外的神经系统并发症患者。

1.2 治疗方法:患者术前肌肉注射苯巴比妥和阿托品,入手术室后面罩吸氧,常规监测心电图、无创动脉血压及脉搏血氧饱和度。开放静脉后用咪唑安定、异丙酚、维库溴铵和芬太尼快速诱导麻醉,气管插管后进行机械通气;呼气末二氧化碳分压(P<sub>ET</sub>CO<sub>2</sub>)维持在 30~45 mm Hg(1 mm Hg=0.133 kPa);吸入异氟醚维持麻醉,维库溴铵维持肌松,术中酌情追加芬太尼。行左侧桡动脉穿刺连接换能器直接监测动脉压;行右锁骨下静脉穿刺,置入口径 11.5Fr 透析管用于输血、输液,经右侧颈内静脉置漂浮导管。患者均采用附加腔静脉整形的改良背驮式原位肝移植术。在手术各期,根据血流动力学监测情况及时合理给予血管活性药以维持循环相对稳定,其中无肝期收缩压在 90 mm Hg 以下、平均压在 60 mm Hg;新肝开放时使用肾上腺素和去甲肾上腺素处理再灌注综合征;使用液体加温器和充气式全身加温器以防止体温降低;根据血气分析结果调整电解质及酸碱平衡。

1.3 肝移植术后脑病的诊断标准<sup>[3-4]</sup>:术后如出现显著头痛、构音困难、小脑共济失调、精神症状、震颤等,重者出现幻觉、抽搐甚至昏迷者,经神经内科医师会诊并排除癫痫、脑血管病、颅内感染、周围神经病及锥体外系疾病,可诊断为肝移植术后脑病。如术前已伴有肝性脑病且术后神经、精神症状较术前未见明显改善者不纳入肝移植术后脑病的诊断。术后追踪患者 30 d 或至出院,根据术后脑病的诊断标

准,判定其是否发生术后脑病。

1.4 标本采集和检测:左侧颈内静脉置入单腔管,于麻醉后(T1)、手术结束时(T2)及新肝 24 h(T3)抽取颈静脉球部血备检。S-100β 和 NSE 浓度测定用酶联免疫吸附法(ELISA),试剂盒为美国 ADL 产品,购于上海卓康生物科技有限公司。S-100β 正常参考值为<3.0 μg/L,敏感度为 0.01 μg/L;NSE 正常参考值为<15 μg/L,敏感度为 0.01 μg/L。

1.5 统计学方法:采用 SPSS 13.0 统计软件处理数据。经方差齐性分析,正态分布的连续性变量数据以均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,组间比较用多因素变量方差分析,部分采用单因素方差分析;血中 S-100β 和 NSE 浓度与脑病发生的相关分析用 Spearman 等级相关分析;P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况(表 1):按患者术后是否发生脑病分为脑病组(11 例)和非脑病组(19 例)。两组患者手术时间、无肝期时间、供肝冷缺血时间、总入量、尿量比较差异均无统计学意义(P 均>0.05);脑病组术中红细胞输入量、失血量和去甲肾上腺素使用量均高于非脑病组,差异有统计学意义(P 均<0.05)。

2.2 血 S-100β 和 NSE 浓度(表 2):30 例患者 T2 时 S-100β 浓度较 T1 时显著升高(P<0.01),T3 时较 T2 时明显下降(P<0.01),并接近 T1 时水平,T3 时与 T1 时比较差异无统计学意义(P>0.05)。T2 时 NSE 浓度较 T1 时显著升高(P<0.01),T3 时又较 T2 时下降(P<0.01),但仍高于 T1 时。脑病与非脑病两组患者血 S-100β 和 NSE 浓度的变化趋势与全体患者相同;两组间 S-100β 在 T1 和 T2 时差异无统计学意义,T3 时脑病组高于非脑病组(P<0.05);而两组间 NSE 浓度在 3 个时间点差异均无统计学意义(P 均>0.05)。

2.3 S-100β 和 NSE 浓度与脑病发生的相关性(表 3):T1 和 T2 时血浆 S-100β 浓度与脑病发生无相关关系(P 均>0.05);T3 时血浆 S-100β 浓度与脑病发生有相关性(P<0.05)。3 个时间点 NSE 浓度与脑病发生均无相关关系(P 均>0.05)。

表 1 两组患者术中情况及出入量等一般情况比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	手术时间 (min)	无肝期时间 (min)	供肝冷缺血 时间(h)	红细胞输入量 (U)	总入量 (ml)	失血量 (ml)	尿量 (ml)	去甲肾上腺素 使用量(μg)
脑病组	11	432±154	46.6±8.3	6.7±3.5	23.3±12.3	8 460±2 820	4 640±3 460	1 140±760	435±146
非脑病组	19	395±178	45.3±7.8	6.5±4.2	16.7±14.6*	7 370±2 560	3 480±2 560*	1 370±640	268± 97*

注:与脑病组比较,\*P<0.05

**表 2** 30 例患者及脑病组和非脑病组血中 S-100 $\beta$  和 NSE 浓度的变化比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	S-100 $\beta$ ( $\mu\text{g/L}$ )		
		T1	T2	T3
全体患者	30	1.478 $\pm$ 0.809	3.715 $\pm$ 1.523 <sup>c</sup>	1.765 $\pm$ 0.894 <sup>d</sup>
脑病组	11	1.512 $\pm$ 0.796	3.894 $\pm$ 1.406 <sup>b</sup>	2.007 $\pm$ 0.854 <sup>b</sup>
非脑病组	19	1.449 $\pm$ 0.844	3.812 $\pm$ 1.650 <sup>b</sup>	1.468 $\pm$ 0.903 <sup>a</sup>

  

组别	例数	NSE( $\mu\text{g/L}$ )		
		T1	T2	T3
全体患者	30	14.012 $\pm$ 4.612	26.684 $\pm$ 7.973 <sup>c</sup>	18.105 $\pm$ 7.345 <sup>d</sup>
脑病组	11	14.228 $\pm$ 5.648	27.054 $\pm$ 8.536 <sup>b</sup>	19.088 $\pm$ 9.613
非脑病组	19	13.752 $\pm$ 3.103	26.383 $\pm$ 7.756 <sup>b</sup>	17.306 $\pm$ 5.025

注:与脑病组比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$ ;与本组 T1 比较,<sup>b</sup> $P < 0.05$ ,  
<sup>c</sup> $P < 0.01$ ;与本组 T2 比较,<sup>d</sup> $P < 0.01$

**表 3** S-100 $\beta$  和 NSE 浓度与术后脑病发生的相关分析

时间	S-100 $\beta$		NSE	
	r 值	P 值	r 值	P 值
T1	0.109	0.574	0.017	0.931
T2	-0.025	0.897	0.113	0.559
T3	0.385	0.039	0.151	0.435

**3 讨论**

S-100 蛋白为神经组织蛋白质,是一组二聚体结构,在脑中存在高浓度的 S-100B 蛋白( $\beta\beta$ ), $\beta$ 亚单位已成为研究各种情况所致脑损伤的生化标志物,目前用免疫实验检测已作为辅助诊断和预后监测的手段<sup>[5]</sup>。烯醇化酶普遍存在于生物体内,现已发现有 5 种同工酶,其中  $\gamma$  型特异定位于神经元和神经内分泌细胞,故命名为 NSE<sup>[6]</sup>。如在心脏外科测定血清 S-100 $\beta$  和 NSE 水平来评价心脏体外循环手术后因 I/R 损伤所导致的脑损伤<sup>[7-8]</sup>。

肝移植是创伤大、围手术期病理生理变化复杂的手术,如无肝期循环波动引起的组织低血流灌注,开放后肠源性毒性产物和酸性物质作用,新肝期供肝产生的氧化产物对远隔器官的损害作用,可能共同造成一定程度的脑损伤<sup>[9]</sup>。本研究结果显示:肝移植患者在手术结束时 S-100 $\beta$  和 NSE 都显著增高,在新肝 24 h 二者均显著下降,S-100 $\beta$  下降接近术前水平,而 NSE 仍高于术前,呈现动态变化特点;相关分析显示,新肝 24 h S-100 $\beta$  水平与术后脑病的发生存在相关关系。血 S-100 $\beta$ 、NSE 水平超过正常参考值则提示有脑损伤。本组结果显示:在手术结束时血中 S-100 $\beta$ 、NSE 均高于正常参考值水平,提示经历了肝移植术程后患者出现了一定程度的脑损伤;24 h 后 S-100 $\beta$  和 NSE 都基本恢复,结合 S-100 $\beta$  和

NSE 半衰期分别是 2.2 h 和 4 h 的特点,我们认为肝移植围手术期神经元损伤较轻微,恢复较快。

本组 30 例患者中有 11 例出现了肝移植术后脑病,发生率为 36.7%。脑病组和非脑病组患者血浆 S-100 $\beta$  和 NSE 表现出相同变化趋势,即术毕时增高而新肝 24 h 快速降低,说明两组在手术结束时都有脑损伤情况出现。脑病组 S-100 $\beta$  和 NSE 数值虽高于非脑病组,仅新肝 24 h S-100 $\beta$  差异有统计学意义,而其他时间点组间均无差异,提示检测 S-100 $\beta$  和 NSE 不能作为预测肝移植术后脑病的特异性指标。本研究中还显示脑病组术中出血量、红细胞输入量和去甲肾上腺素使用量均高于非脑病组,表明创伤大可能与术后脑病的发生有关,提示需做进一步相关研究。

综上所述,肝移植患者术毕时 S-100 $\beta$  和 NSE 水平高于正常参考值,提示肝移植手术能在一定程度上引起脑损伤,但监测两个指标均不能预测术后脑病的发生。

**参考文献**

- [1] Koide M, Kunii Y, Moriki N, et al. Clinical significance of serum S-100 beta protein level after pediatric cardiac surgery. Jpn J Thorac Cardiovasc Surg, 2002, 50(7): 280-283.
- [2] Bokesch PM, Appachi E, Cavaglia M, et al. A glial-derived protein S100 B, in neonates and infants with congenital heart disease; evidence for preexisting neurologic injury. Anesth Analg, 2002, 95(4): 889-892.
- [3] Bronster DJ, Emre S, Boccagni P, et al. Central nervous system complications in liver transplant recipients; incidence, timing, and long-term follow-up. Clin Transplant, 2000, 14(1): 1-7.
- [4] 傅海龙, 傅宏, 傅志仁, 等. 原位肝移植术后脑病的相关因素分析. 中华器官移植杂志, 2005, 26(6): 335-338.
- [5] 王晓明, 张国元, 许可, 等. 脑梗死患者血清神经元特异性烯醇化酶、S-100B 蛋白和髓鞘碱性蛋白含量的变化. 中国危重病急救医学, 2005, 17(9): 572-573.
- [6] Herrmann M, Jost S, Kutz S, et al. Temporal profile of release of neurobiochemical markers of brain damage after traumatic brain injury is associated with intracranial pathologies demonstrated in cranial computerized tomography. J Neurotrauma, 2000, 17(2): 113-122.
- [7] Kofke WA, Konitzer P, Meng QC, et al. The effect of apolipoprotein E genotype on neuron specific enolase and S-100 beta levels after cardiac surgery. Anesth Analg, 2004, 99(5): 1323-1325.
- [8] 缪文丽, 李海玲, 王弘道, 等. 神经元特异性烯醇化酶和 S100 蛋白评估心脏停搏患者复苏后脑损伤的研究. 中国危重病急救医学, 2007, 19(12): 749-752.
- [9] 罗晨芳, 黑子清, 罗刚健, 等. 重型肝炎肝移植围术期血流动力学变化及监测意义. 中国危重病急救医学, 2004, 16(12): 727-729.

(收稿日期: 2008-08-02 修回日期: 2008-12-22)  
(本文编辑: 李银平)