

S-100 及 GFAP-外傷性腦損傷的血液生物標誌

曾文琴醫檢師 臺北榮民總醫院病理檢驗部

何祥齡主任 臺北榮民總醫院病理檢驗部、國立陽明交通大學醫學生物技術暨檢驗學系

外傷性腦損傷(Traumatic Brain Injury, TBI)指因外力撞擊如車禍、跌倒或運動等造成的腦部損傷。據估計，全世界每年約有 6,900 萬人遭受 TBI¹，每年給全球經濟造成的損失約為 4,000 億美元²。TBI 可依格拉斯哥昏迷指數(Glasgow Coma Scale, CGS)區分為輕度(CGS 13-15)、中度(CGS 9-12)與重度(CGS 3-8)，而其中最常發生是輕度(mild traumatic brain injury, mTBI)，約佔 85%。目前臨床上檢查有無 TBI 的標準項目是電腦斷層(Computed Tomography, CT)³，然而 CT 仍有侷限性，首先 CT 的成本較高，在美國平均約 683 美元⁴；此外 Esther L Yuh 等人的研究也指出可能有近 30% CT 檢查為陰性的病患，進一步作磁振造影(Magnetic Resonance Imaging, MRI)卻顯示有 TBI⁵，然而 MRI 並不是在所有醫院都能取得，報告時效相對較長，也比抽血檢驗或 CT 更加昂貴；並且 CT 會使患者曝於高劑量的輻射中，根據 John D Mathews 等人的研究，該研究分析了澳洲 680,000 位病人在接受 CT 後之罹癌風險，發現 CT 對於兒童可能增加 24%罹癌機率⁶。由此可知，臨床上迫切需要其他的生物標誌來輔助 TBI 的診斷。以下將介紹 S100 calcium-binding protein(S100)及 Glial Fibrillary Acidic Protein(GFAP)兩個有潛力之血液生物標誌。

S100 最早在 1965 年於牛腦中被發現，因為能 100%溶解在飽和硫酸銨中而命名為 S100。S100 是一種二聚體蛋白(Dimeric protein)，由 α 及 β 兩個次單位組成，分子量大約 10.5 kDa，屬於鈣結合蛋白家族，目前 S100 家族至少有 21 個成員被分離出來，其中 S100 A1(α)、S100 B(β)主要存在於中樞神經系統，如星型膠質細胞、許旺氏細胞，也存在於黑色素細胞及其他組織。當患者受到 TBI 時，會導致血腦屏障變得不穩定，S100 便可能通過血腦屏障釋放到血液中，而在血液中被檢測出來。

一項關於 S100 診斷價值的多中心試驗，納入了 1,309 名病人，將病人依格拉斯哥昏迷量表(Glasgow Coma Score, GCS)分成「正常組」、「GCS 13-15 組」及「GCS<13 組」。GCS 是最常用於評估創傷性腦損傷後患者意識的評分系統，其中 GCS 13-15 代表是輕度腦損傷；GCS 9-12 代表中度腦損傷；GCS<9 代表嚴重腦損傷。該研究將正常組、GCS 13-15 組及 GCS<13 組病人血中 S100 的濃度與 CT 報告作比較，評估 S100 在輕度 TBI(mTBI)中的診斷價值。結果顯示 S100 數值在 GCS<13 組高於 GCS13-15 組，GCS13-15 組又高於健康組；CT 陽性病人 S100 數值高於 CT 陰性病人以 S100 檢測結果陽性(> 0.1 μ g/L) 跟 CT 比較，S100 敏感度為 99.0%特異性為 30.0%，陰性預測率為 NPV 99.7%陽性預測率為 PPV 10%⁷(表一)。

表一、S100 檢測與 CT 檢測結果比較

	CT+	CT-	Total
S100+ (> 0.1 μ g/L)	92	855	947
S100- (\leq 0.1 μ g/L)	1	361	362
Total	93	1,216	1,309

此外，根據美國急診醫學會(ACEP)「Updated Mild Traumatic Brain Injury Management Guideline for Adults」建議(Level C Recommendation)：對於沒有明顯頭部外傷且受傷 4 小時內血中 S-100B < 0.1µg/L 的輕度腦損傷病人，可以考慮不必作電腦斷層⁸。

多項研究已驗證 S100 的臨床價值：S100 數值跟腦損傷程度及預後相關⁹；也可以預測蜘蛛膜下腔動脈瘤出血(Subarachnoid Aneurysmal Hemorrhage, SAH)病人 6 個月病情發展，連續多日檢測可以提供醫師監控 SAH 病患腦缺氧程度，像 Troponin 是心臟病標誌，S100 可望成為 SAH 病患診治工具¹⁰；中風 48 及 72 小時的 S100 數據與中風梗塞大小及長期預後相關¹¹；S100B 搭配 Heart Fatty-Acid Binding Protein(H-FABP)與 tau 共同檢測，對於 TBI 診斷的敏感度可達 100%，特異性 46.4%¹²；輕度頭創傷患者入院時的檢測血清 S100 濃度是排除腦損傷的有效工具¹³。

膠質纖維酸性蛋白(Glial Fibrillary Acidic Protein, GFAP)是一種存在於中樞神經系統星形膠質細胞中的中間纖維蛋白(Intermediate filament)，參與細胞骨架重組、維持神經元結構等重要功能。發表在 Lancet Neurology 上的一項 Transforming Research and Clinical Knowledge in Traumatic Brain Injury(TRACK-TBI)的研究發現，檢測血液中 GFAP 可在電腦斷層尚未出現異常前偵測到輕微創傷性腦損傷，這個檢測技術可以在急診室起到互補作用¹⁴。此研究評估了美國 18 個一級外傷中心 450 位懷疑 TBI 且電腦斷層陰性的急診室病患，將患者血中 GFAP 數值與兩週內 MRI 結果比較，評估 GFAP 能否成為 TBI 的血中生物標誌。結果顯示，電腦斷層陰性但 MRI 陽性的病人，血中 GFAP 濃度中位數為 414.4pg/mL，遠高於電腦斷層陰性且 MRI 陰性的病人(GFAP 濃度中位數 74.0pg/mL) (骨傷對照組 13.1pg/mL，正常人 8.0pg/mL)；並且此研究在測得病人血中 GFAP 濃度後，將病人依 GFAP 數值高至低分成 5 群(每組 90 人)，發現 GFAP 濃度最高的那一群病人中 64%經 MRI 確認有創傷性腦損傷，而 GFAP 濃度最低的群組中，8%確認有創傷性腦損傷，這項研究表明，GFAP 血液檢測有可能幫助醫生快速準確地對疑似腦損傷的患者進行分類，可用來篩選需要進一步作 MRI 病患。這個研究同時比較了另外 3 個腦損傷生物標誌，S100 calcium-binding protein B(S100B)、ubiquitin C-terminal hydrolase L1(UCH-L1)及 Neuron-Specific Enolase(NSE)，研究者聲稱對於 CT 陰性病患腦損傷診斷，GFAP 比其他 3 個標誌更敏感。

綜上所知，S100 及 GFAP 已被證實為輔助診斷 TBI 的重要生物標記物，且抽血檢查較 CT 或 MRI 檢測更加便利，時效快速，也可降低患者不必要的 CT 輻射曝露風險。目前在臨床檢測實務上，S100 可透過全自動免疫分析儀檢測，抽血後 1 小時內即可有檢測報告；GFAP 在國外則有床邊檢驗儀器可使用，約 15 分鐘可有報告，國內外已有許多醫院實際將 S100 及 GFAP 納入常規臨床檢測中，希冀可改善外傷性腦損傷之診斷流程，增進臨床照護品質。

參考文獻

1. Dewan MC, Rattani A, Gupta S, Baticulon RE, Hung YC, Punchak M, Agrawal A, Adeleye AO, Shrivastava MG, Rubiano AM, et al. Estimating the global incidence of traumatic brain injury. J Neurosurg. 2018;1-18.
2. Maas AIR, Menon DK, Adelson PD, Andelic N, Bell MJ, Belli A, Bragge P, Brazinova A,

- Büki A, Chesnut RM, et al. Traumatic brain injury: integrated approaches to improve prevention, clinical care, and research. *Lancet Neurol*. 2017;16(12):987-1048. doi: 10.1016/S1473-3099(17)30476-1. PMID: 29122524.
3. Teasdale G, Maas A, Lecky F, Manley G, Stocchetti N, Murray G. The Glasgow Coma Scale at 40 years: standing the test of time. *Lancet Neurol*. 2014;13(8):844-854.
 4. Paul AB, Oklu R, Saini S, Prabhakar AM. How much is that head ct? price transparency and variability in radiology. *J Am Coll Radiol*. 2015;12(5):453-457.
 5. Yuh EL, Mukherjee P, Lingsma HF, Yue JK, Ferguson AR, Gordon WA, Valadka AB, Schnyer DM, Okonkwo DO, Maas AI, et al. Magnetic resonance imaging improves 3-month outcome prediction in mild traumatic brain injury. *Ann Neurol*. 2013;73(2):224-235.
 6. Mathews JD, Forsythe AV, Brady Z, Butler MW, Goergen SK, Byrnes GB, Giles GG, Wallace AB, Anderson PR, Guiver TA, et al. Cancer risk in 680,000 people exposed to computed tomography scans in childhood or adolescence: data linkage study of 11 million Australians. *BMJ*. 2013;346:f2360.
 7. Biberthaler P, Linsenmeier U, Pfeifer KJ, Kroetz M, Mussack T, Kanz KG, Hoecherl EF, Jonas F, Marzi I, Leucht P, et al. Serum S-100B concentration provides additional information for the indication of computed tomography in patients after minor head injury: a prospective multicenter study. *Shock*. 2006;25(5):446-453.
 8. Centers for Disease Control and Prevention. Updated Mild Traumatic Brain Injury Guideline for Adults, USA; 2021 May [accessed 2023 Mar 01]. https://www.cdc.gov/traumaticbraininjury/mtbi_guideline.html.
 9. Raabe A, Kopetsch O, Woszczyk A, Lang J, Gerlach R, Zimmermann M, Seifert V. Serum S-100B protein as a molecular marker in severe traumatic brain injury. *Restor Neurol Neurosci*. 2003;21(3-4):159-169.
 10. Weiss N, Sanchez-Peña P, Roche S, Beaudoux JL, Colonne C, Coriat P, Puybasset L. Prognosis value of plasma S100B protein levels after subarachnoid aneurysmal hemorrhage. *Anesthesiology*. 2006;104(4):658-666.
 11. Foerch C, Singer OC, Neumann-Haefelin T, du Mesnil de Rochemont R, Steinmetz H, Sitzer M. Evaluation of serum S100B as a surrogate marker for long-term outcome and infarct volume in acute middle cerebral artery infarction. *Arch Neurol*. 2005;62(7):1130-1134.
 12. Posti JP, Takala RSK, Lagerstedt L, Dickens AM, Hossain I, Mohammadian M, Ala-Seppälä H, Frantzén J, van Gils M, Hutchinson PJ, et al. Correlation of blood biomarkers and biomarker panels with traumatic findings on computed tomography after traumatic brain injury. *J Neurotrauma*. 2019;36(14):2178-2189.
 13. Laribi S, Kansao J, Borderie D, Collet C, Deschamps P, Ababsa R, Mouniam L, Got L, Leon A, Thoannes H, et al. S100B blood level measurement to exclude cerebral lesions after minor head injury: the multicenter STIC-S100 French study. *Clin Chem Lab Med*. 2014;52(4):527-536.
 14. Yue JK, Yuh EL, Korley FK, Winkler EA, Sun X, Puffer RC, Deng H, Choy W, Chandra A, Taylor SR, et al. Association between plasma GFAP concentrations and MRI abnormalities

in patients with CT-negative traumatic brain injury in the TRACK-TBI cohort: a prospective multicentre study. *Lancet Neurol.* 2019;18(10):953-961.



醫檢小百科

MEDICAL LAB ENCYCLOPEDIA