

研究论著

DOI: 10.3969/j.issn.0253-9802.2023.07.010

血清 S100B 蛋白测定对儿童自身免疫性脑炎早期识别的临床意义

郭予涛 黄楚君 张利滨 林明祥

【摘要】 目的 探讨血清 S100B 蛋白测定对儿童自身免疫性脑炎 (AE) 早期识别的临床意义。**方法** 选取 30 例 AE 患儿为 AE 组、30 例病毒性脑炎患儿为病毒性脑炎组、30 名健康儿童为健康对照组, 分别检测 3 组的血清 S100B 蛋白、神经元特异性烯醇化酶 (NSE)、基质金属蛋白酶 (MMP) 水平, 使用受试者操作特征 (ROC) 曲线分析血清 S100B 蛋白、NSE、MMP 水平对儿童 AE 早期识别的预测价值。比较不同分期、不同病情程度和不同预后 AE 患儿的血清 S100B 蛋白水平。**结果** AE 组的血清 S100B 蛋白、NSE、MMP 水平高于病毒性脑炎组、健康对照组, 且病毒性脑炎组的血清 S100B 蛋白、NSE、MMP 水平高于健康对照组 ($P < 0.05$)。血清 S100B 蛋白、NSE、MMP 水平预测 AE 时, 血清 S100B 蛋白的 AUC 最高, 为 0.881, 明显高于 NSE ($Z = 2.142, P = 0.032$) 和 MMP ($Z = 2.360, P = 0.018$)。急性发作期、重症、预后不良的 AE 患儿血清 S100B 蛋白水平分别高于恢复期、轻症、预后良好的 AE 患儿 ($P < 0.05$)。**结论** 血清 S100B 蛋白测定对儿童 AE 的早期诊断有较高价值, 且 S100B 蛋白测定对儿童 AE 病情评估、治疗监测和预后判断有一定参考意义。

【关键词】 自身免疫性脑炎; 儿童; S100B 蛋白; 早期; 诊断

Clinical significance of serum S100B protein level in early identification of autoimmune encephalitis in children Guo Yutao, Huang Chujun, Zhang Libin, Lin Mingxiang. Department of Pediatrics, Shantou Central Hospital, Shantou 515040, China
Corresponding author, Lin Mingxiang, E-mail: mingxlin@sina.com

【Abstract】 Objective To explore the clinical significance of serum S100B protein level in early identification of autoimmune encephalitis (AE) in children. **Methods** 30 children with AE were selected in the AE group, 30 children with viral encephalitis were allocated in the viral encephalitis group, and 30 healthy children were assigned in the healthy control group. The levels of serum S100B protein, neuron-specific enolase (NSE) and matrix metalloproteinase (MMP) were measured in three groups. The predictive values of serum S100B protein, NSE and MMP in early identification of AE in children were analyzed using the receiver operating characteristic (ROC) curve. Serum S100B protein levels in children with different stages AE, different severity of AE and different prognosis were comparatively analyzed. **Results** The levels of serum S100B protein, NSE and MMP in the AE group were significantly higher than those in the viral encephalitis and healthy control groups, and the levels of serum S100B protein, NSE and MMP in the viral encephalitis group were significantly higher than those in the healthy control group (all $P < 0.05$). The area under the ROC curve (AUC) of serum S100B protein for predicting AE was 0.881, significantly larger than those of NSE ($Z = 2.142, P = 0.032$) and MMP ($Z = 2.360, P = 0.018$). The serum S100B protein levels in AE patients with acute attack, severe disease and poor prognosis were significantly higher than those in their counterparts in recovery stage, with mild disease and good prognosis, respectively (all $P < 0.05$). **Conclusions** Serum S100B protein level is of significant value for early diagnosis of pediatric AE. In addition, it provides certain reference value for evaluation of AE severity, treatment monitoring and prognostic assessment of children with AE.

【Key words】 Autoimmune encephalitis; Child; S100B protein; Early stage; Diagnosis

自身免疫性脑炎 (AE) 是近年发现的一种中枢神经系统炎症性疾病, 发病率占脑炎总数的 10%~20%, 以急性或亚急性记忆障碍、精神行为

异常或癫痫发作、各种运动障碍等为主要临床特征, 严重威胁人类生命健康^[1]。AE 好发于儿童, 发病机制尚不明确, 多认为与病毒感染、肿瘤及

自身免疫有关,脑损伤较严重,进展快,早期诊断与治疗对患儿预后举足轻重^[2]。2016 年国外学者发表了 AE 临床诊断及排除标准,参照该标准并结合我国临床工作实际情况,我国神经病学领域专家于 2017 年颁布了《中国自身免疫性脑炎诊治专家共识》,为国内 AE 临床诊断和治疗提供了重要依据^[34]。病毒性脑炎是小儿脑炎最常见的类型,临床诊断容易将 AE 与病毒性脑炎混淆,如何准确鉴别 AE 与病毒性脑炎是临床难点。目前 AE 相关诊断研究多为神经自身抗体及免疫因子等,AE 早期识别、早期筛选的客观指标较少^[57]。现阶段临床医师主要依靠神经自身抗体检测诊断 AE,但神经自身抗体检测时间经济成本高、早期假阴性高及普及率低等,在临床大量疑似病例中无法起到初筛作用,在较大程度上限制了早期 AE 的准确诊断^[8]。S100B 蛋白是神经组织蛋白的一种,以高水平特异性地存在于中枢神经系统及周围神经系统的神经胶质细胞、某些神经元细胞中^[9]。报道指出中枢神经系统感染后患者脑脊液和血清中 S100B 蛋白水平呈明显增高趋势,可作为一种检测中枢神经系统损伤的标志性蛋白^[10]。基于此背景,本研究探讨血清 S100B 蛋白测定对儿童 AE 早期识别的临床意义,旨在为儿童 AE 疾病的有效诊治提供更多的参考。

对象与方法

一、研究对象

采用回顾性分析的研究方法,选取 2018 年 1 月 1 日至 2021 年 12 月 31 日汕头市中心医院儿科收治的 30 例 AE 患儿为 AE 组、30 例病毒性脑炎患儿为病毒性脑炎组、30 名健康儿童为健康对照组。纳入标准:参照《诸福棠实用儿科学(第 8 版)》诊断标准严格筛选 AE、病毒性脑炎患儿;患儿均经实验室检查及影像学检查明确诊断;年龄 1 个月至 14 岁;临床资料及随访资料完整。排除标准:合并上呼吸道感染者;合并先天性脑部疾

病者;合并小儿急危重症。通过查阅电子病历收集患儿性别、年龄、BMI、临床表现等基础资料。所有患儿入院后均接受规范化治疗。本研究经汕头市中心医院医学伦理委员会审批通过(批件号:2022 科研 067 号)。所有患儿监护人均知晓本研究内容和目的,并签署书面知情同意书。

二、研究方法

1. 血清 S100B 蛋白测定

收集研究儿童入院当日所采集的肘部静脉血 3 mL,AE 患儿收集急性期(入院 24 h 内)及恢复期(治疗后 7~10 d)所采集的肘部静脉血 3 mL,常规离心后收集上清液冻存于 -20 ℃ 冰箱待测。采用研域生物技术(上海)有限公司的双抗体夹心试剂盒检测血清 S100B 蛋白、神经元特异性烯醇化酶(NSE)、基质金属蛋白酶(MMP)水平,酶标仪型号为 Bioelisa ELX-800,操作按说明书进行。

2. 疾病分期、病情严重程度和预后评估

依据《中国自身免疫性脑炎诊治专家共识》标准进行分期和病情程度及预后判断,分期分为急性期、恢复期,病情严重程度分为轻症和重症,预后分为预后良好和预后不良^[4]。

三、统计学处理

使用 SPSS 20.0 软件对本研究所得数据进行统计学分析,计数资料采用例(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验;计量资料均符合正态分布,以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用独立样本 t 检验,3 组间比较采用单因素方差分析,进一步两两比较采用 LSD- t 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一、AE 组、病毒性脑炎组、健康对照组儿童的基本资料比较

3 组儿童的性别、年龄、BMI 比较差异均无统计学意义(P 均 > 0.05)。见表 1。

表 1 AE 组、病毒性脑炎组、健康对照组儿童的基本资料比较

组 别	例数	性别(男/女)/例	年龄/岁	BMI/(kg/m ²)
AE 组	30	17/13	8.13 ± 1.31	12.51 ± 1.15
病毒性脑炎组	30	19/11	7.92 ± 1.29	12.87 ± 1.03
健康对照组	30	18/12	8.24 ± 1.27	12.70 ± 0.99
χ^2/F 值		0.278	0.476	0.868
P 值		0.870	0.623	0.423

二、3 组的血清 S100B 蛋白、NSE、MMP 水平比较

AE 组的血清 S100B 蛋白、NSE、MMP 水平高于病毒性脑炎组和健康对照组 (P 均 < 0.05)，病毒性脑炎组的血清 S100B 蛋白、NSE、MMP 水平高于健康对照组 ($P < 0.05$)。见表 2。

三、血清 S100B 蛋白、NSE、MMP 水平对儿童 AE 早期识别的预测价值

血清 S100B 蛋白 (诊断界值 $1.02 \mu\text{g/L}$)、NSE (诊断界值 $6.94 \mu\text{g/L}$)、MMP (诊断界值 $5.13 \mu\text{g/L}$)

水平预测 AE 时，血清 S100B 蛋白的 ROC 曲线下面积 (AUC) 最高，为 0.881，明显高于 NSE ($Z = 2.142$ 、 $P = 0.032$) 和 MMP ($Z = 2.360$ 、 $P = 0.018$)，血清 S100B 蛋白预测 AE 的约登指数及特异度高于 NSE、MMP。见表 3 和图 1。

四、不同分期、病情严重程度、预后的 AE 患儿血清 S100B 蛋白水平比较

急性发作期、重症、预后不良的 AE 患儿血清 S100B 蛋白水平分别高于恢复期、轻症、预后良好的 AE 患儿 (P 均 < 0.05)。见表 4。

表 2 3 组和血清 S100B 蛋白、NSE、MMP 水平比较 ($\bar{x} \pm s$) 单位: $\mu\text{g/L}$

组 别	例数	S100B 蛋白	NSE	MMP
AE 组	30	1.41 ± 0.15^{ab}	9.12 ± 1.17^{ab}	5.79 ± 0.81^{ab}
病毒性脑炎组	30	0.93 ± 0.10^a	4.91 ± 1.07^a	4.06 ± 0.56^a
健康对照组	30	0.47 ± 0.10	3.12 ± 1.25	3.41 ± 0.80
F 值		467.859	209.485	84.610
P 值		< 0.001	< 0.001	< 0.001

注：与健康对照组比较，^a $P < 0.05$ ；与病毒性脑炎组比较，^b $P < 0.05$ 。

表 3 血清 S100B 蛋白、NSE、MMP 水平对儿童 AE 早期识别的预测效能分析

指 标	AUC	约登指数	灵敏度 /%	特异度 /%	95%CI	诊断界值 /($\mu\text{g/L}$)
S100B 蛋白	0.881	0.679	81.08	86.84	0.786~0.944	1.02
NSE	0.729	0.470	86.49	60.53	0.614~0.826	6.94
MMP	0.702	0.329	48.65	84.21	0.586~0.802	5.13

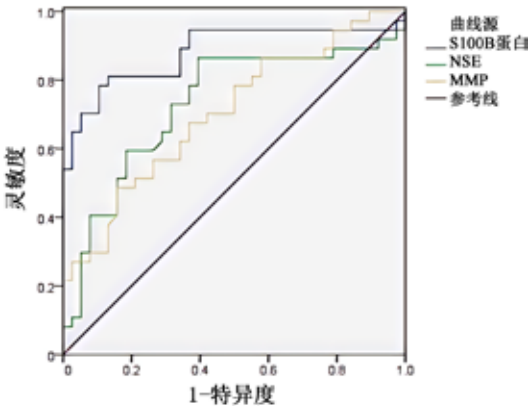


图 1 血清 S100B 蛋白、NSE、MMP 水平对儿童 AE 早期识别的预测价值

表 4 不同分期、病情严重程度、预后 AE 患儿的血清 S100B 蛋白水平比较 ($\bar{x} \pm s$) 单位: ng/mL

项 目	类别	例数	S100B 蛋白	t 值	P 值
分期	急性发作期	16	1.48 ± 0.12	3.106	0.004
	恢复期	14	1.33 ± 0.14		
病情严重程度	轻症	13	1.31 ± 0.14	3.501	0.002
	重症	17	1.48 ± 0.11		
预后	预后良好	11	1.27 ± 0.11	5.210	< 0.001
	预后不良	19	1.49 ± 0.10		

讨 论

儿童AE在早期的临床表现无特异性,易误诊、漏诊,且患儿病情严重,常遗留严重的后遗症,早期准确诊断和及时治疗可明显改善患儿的预后,早期诊断对儿童AE有重要的临床意义^[11]。S100蛋白是1965年由Moore等在牛脑中发现的,其中S100B蛋白又称为中枢神经特异蛋白,主要由星形胶质细胞产生,通过半胱氨酸残基形成二硫键,以二聚体活性形式大量存在于中枢神经系统中,其作为中枢神经系统的特异性蛋白可早期就反映脑炎的病情及预后^[12]。范敬医等(2015年)和Undén等(2004年)研究发现,不同病因引起的脑炎患儿血清S100B蛋白有不同程度上升。另外,早期梁景云等(2013年)研究证实病毒性脑膜炎患儿血清S100B、NSE及MMP水平较健康儿童升高,提示脑膜炎病情程度可能与S100B、NSE及MMP表达水平相关。本研究显示,血清S100B蛋白、NSE、MMP水平由高至低依次为AE组、病毒性脑炎组、健康对照组,其中AE患儿血清S100B蛋白、NSE、MMP水平较高,提示上述指标水平的高低与患儿脑损伤程度、范围和持续时间等多种因素相关,尤其是病因决定了脑损伤的特点。AE是自身产生了攻击脑细胞的自身抗体,从而使中枢神经受到抑制,并损害脑组织的一种疾病,病毒性脑膜炎是病毒所导致的中枢神经及脑组织受损^[13-15]。因此AE患儿血清S100B蛋白、NSE、MMP水平高于病毒性脑膜炎。

本研究ROC曲线分析显示,血清S100B蛋白、NSE、MMP水平预测AE时,血清S100B蛋白的AUC最高,为0.881,高于NSE和MMP,血清S100B蛋白预测AE的约登指数及特异度高于NSE、MMP检测。脑损伤的生化标志物包括S100B蛋白、MMP、NSE等,这3项指标作为神经系统受损的重要标志物,在神经受损患儿中表现出明显升高的趋势,同时其升高幅度与神经系统受损严重程度密切相关,S100B蛋白作为脑损伤生化标志物在脑损伤后有一定的时间变化规律,且与脑损伤程度及预后又密切相关,稳定性较好,其水平有助临床医师判断神经组织的病灶大小、治疗效果和评估患者预后等,此外S100B蛋白有检测快速、高效、特异及灵敏等优势^[16]。本研究表明,血清S100B蛋白在预测早期儿童AE发病中的有较高价值,可作为儿童AE早期识别的特异性标志物。

S100B蛋白有广泛生物学活性,在细胞增生、分化、基因表达、细胞凋亡中有重要作用^[17]。生理状态下脑中S100B蛋白在胚胎期第14日即有微弱表达,随后与神经系统生长发育呈平行增加关系,生理状态下是一种神经营养因子,影响神经胶质细胞的生长、增殖、分化,维持钙稳态,促进脑的发育,当人出现脑损伤或神经损伤时,S100B蛋白从细胞液中渗出进入脑脊液,再经受损的血脑屏障进入血液,从而导致血液中S100B蛋白水平升高,特别是在疾病急性发作期、重症和预后不良情况下血清中S100B蛋白表达水平明显升高^[18]。亦有研究显示,S100B蛋白作为脑损伤生化标志物,与脑损伤程度和患者预后紧密相关,稳定性较好,其浓度值的检测有助于临床上判断神经组织病灶大小、治疗效果和判断脑损伤患儿的预后^[19]。本研究显示,急性发作期、重症、预后不良的AE患儿血清S100B蛋白水平分别高于恢复期、轻症、预后良好的AE患儿,说明AE患儿分期、病情程度和预后与血清S100B蛋白水平相关。

综上所述,血清S100B蛋白水平在儿童AE早期识别和疾病分期、病情程度和预后评估中有一定参考价值。S100蛋白的检测费用较低,要求的检测技术不高,且可于床边快速检测,适合危重症患者及基层医疗单位常规开展,可作为儿童AE的初筛检查,以减少对神经自身抗体的盲目检测,有较高的经济性及实用性,建议在临床推广应用。

参 考 文 献

- [1] Broadley J, Wesselingh R, Seneviratne U, et al. Prognostic value of acute cerebrospinal fluid abnormalities in antibody-positive autoimmune encephalitis. *J Neuroimmunol*, 2021, 353 : 577508.
- [2] 王惠萍,段丽芬,孙莹,等.自身免疫性脑炎患儿免疫功能与近期预后的相关性分析. *中国免疫学杂志*, 2020, 36 (23): 2899-2903.
- [3] Ayatollahi P, Tarazi A, Wennberg R. Possible autoimmune encephalitis with claustrum sign in case of acute SARS-CoV-2 infection. *Can J Neurol Sci*, 2021, 48 (3): 430-432.
- [4] 中华医学会神经病学分会.中国自身免疫性脑炎诊治专家共识. *中华神经科杂志*, 2017, 50 (2): 91-98.
- [5] Guedes B F, Ribeiro A F, Pinto L F, et al. Potential autoimmune encephalitis following yellow fever vaccination: a report of three cases. *J Neuroimmunol*, 2021, 355 : 577548.
- [6] Li Q, Fu N, Han Y, et al. Pediatric autoimmune encephalitis and its relationship with infection. *Pediatr Neurol*, 2021, 120 : 27-32.

- [7] 卢逸舟, 陈晟. 自身免疫性脑炎的诊断进展. 重庆医科大学学报, 2021, 46 (7): 754-759.
- [8] 窦家莹, 崔云, 史婧奕, 等. 儿童重症免疫性脑炎临床特征和治疗分析. 中华急诊医学杂志, 2021, 30 (6): 677-681.
- [9] 林烈桔, 麦朗君, 陈光, 等. 血清和肽素与 S100B 蛋白联合尿酸水平预测创伤性脑损伤患儿预后的价值. 中华危重病急救医学, 2020, 32 (5): 590-594.
- [10] 李静, 杨赞章, 闫晓静, 等. 氧化应激指标及 S100B 在低龄化脓性脑膜炎患儿病情严重程度评估中的价值. 广东医学, 2020, 41 (21): 2196-2200.
- [11] Hon K L E, Leung A K, Au C C, et al. Autoimmune encephalitis in children: from suspicion to diagnosis. Cureus, 2021, 13 (2): e13307.
- [12] Kozłowska E, Brzezińska-Błaszczyk E, Agier J, et al. Alarmins (IL-33, sST2, HMGB1, and S100B) as potential biomarkers for schizophrenia. J Psychiatr Res, 2021, 138: 380-387.
- [13] 张育才, 崔云. 重视儿童重症自身免疫性脑炎的诊断与治疗. 中华急诊医学杂志, 2021, 30 (6): 655-657.
- [14] 张世玲, 宋春兰, 成怡冰, 等. 儿童细菌性脑膜炎与病毒性脑炎临床及实验室检查特点. 中华医院感染学杂志, 2021, 31 (6): 924-928.
- [15] 李婷婷, 陈凤民, 任纯明, 等. 血清高迁移族蛋白盒 1 水平与小儿热性惊厥及日后癫痫发作的关系. 中华实用儿科临床杂志, 2020, 35 (3): 215-220.
- [16] 王晓林, 曾凡伟. 外周血 pNF-H、S100B 水平与脊柱骨折伴脊髓损伤患者病情程度的相关性. 新医学, 2020, 51 (9): 710-713.
- [17] Geßner C, Stillger M N, Mölders N, et al. Cell culture experiments reveal that high S100B and clusterin levels may convey hypoxia-tolerance to the hooded seal (*Cystophora cristata*) brain. Neuroscience, 2020, 451: 226-239.
- [18] Cordeiro J L, Neves J D, Vizuete A F, et al. Arundic acid (ONO-2506), an inhibitor of S100B protein synthesis, prevents neurological deficits and brain tissue damage following intracerebral hemorrhage in male wistar rats. Neuroscience, 2020, 440: 97-112.
- [19] 陈晓玲, 邓颖云, 邢舒旺. IL-6、HMGB1、S100B 及 NSE 与新生儿窒息后脑损伤的相关性分析. 中国现代医学杂志, 2021, 31 (19): 33-37.

(收稿日期: 2022-09-07)

(本文编辑: 林燕薇)

