

论著·临床研究

血清 S100B 蛋白和神经元特异性烯醇化酶 预测手足口病严重程度的价值

李晶 刘瑞海 单若冰

(青岛市妇女儿童医院儿童重症监护室, 山东 青岛 266000)

[摘要] **目的** 探讨手足口病(HFMD)患儿血清S100B蛋白和神经元特异性烯醇化酶(NSE)水平检测对预测HFMD严重程度的价值。**方法** 将90例HFMD患儿分为普通型、重型和危重型3组,每组30例;随机选取30例健康儿童作为对照组。ELISA法检测治疗前及治疗后7d血清S100B蛋白和NSE水平。采用受试者操作特征曲线(ROC曲线)评价S100B蛋白和NSE对HFMD严重程度的预测效能。**结果** 危重型HFMD患儿血清S100B蛋白和NSE水平均较其他3组明显升高($P<0.01$);重型患儿血清S100B蛋白和NSE水平均较普通型和对照组明显升高($P<0.01$)。与治疗前比较,危重型组和重型组治疗后血清S100B蛋白及NSE水平明显下降($P<0.05$)。当血清S100B蛋白在0.445 μg/L时其Youden值最大,为0.611,其对重症HFMD(包括重型和危重型HFMD)预测的灵敏度为61%,特异度为100%。血清NSE在5.905 μg/L时其Youden值最大,为0.533,其对重症HFMD预测的灵敏度为80%,特异度为73%。两个指标并联检测的灵敏度为86%,特异度为73%,对预测重症HFMD的价值最高。**结论** 血清S100B蛋白和NSE有助于判断HFMD病情严重程度及治疗效果;二者若能并联检测对重症HFMD的预测价值更高。 [中国当代儿科杂志, 2017, 19(2): 182-187]

[关键词] 手足口病; S100B蛋白; 神经元特异性烯醇化酶; 儿童

Value of serum S100B protein and neuron-specific enolase levels in predicting the severity of hand, foot and mouth disease

LI Jing, LIU Rui-Hai, SHAN Ruo-Bing. Department of Pediatric Intensive Care Unit, Qingdao Women and Children's Hospital, Qingdao, Shandong 266000, China (Email: lisang1976@aliyun.com)

Abstract: Objective To study the value of serum S100B protein and neuron-specific enolase (NSE) levels in predicting the severity of hand, foot and mouth disease (HFMD). **Methods** Ninety children with HFMD were classified into three groups: common type, severe type, and critical type ($n=30$ each). Thirty healthy children were randomly selected as the control group. ELISA was used to measure serum levels of S100B protein and NSE before and at 7 days after treatment. The receiver operating characteristic (ROC) curve was used to evaluate the prediction efficiency of S100B protein and NSE for the severity of HFMD. **Results** The critical type group had significant increases in the serum levels of S100B protein and NSE compared with the other three groups ($P<0.01$). The severe type group had significant increases in serum levels of S100B protein and NSE compared with the common type and control groups ($P<0.01$). The critical type and severe type groups had significant reductions in serum levels of S100B protein and NSE after treatment ($P<0.05$). Serum S100B protein had the highest Youden value of 0.611 at the cut-off value of 0.445 μg/L, with a sensitivity of 61% and a specificity of 100%, in the prediction of serious HFMD (including severe type and critical type HFMD). Serum NSE had the highest Youden value of 0.533 at the cut-off value of 5.905 μg/L, with a sensitivity of 80% and a specificity of 73%, in the prediction of serious HFMD. Combined measurements of these two parameters had a sensitivity of 86% and a specificity of 73% and had the highest predictive value for serious HFMD. **Conclusions** The serum levels of S100B protein and NSE help to predict the severity and treatment outcomes of HFMD. Combined measurements of these two parameters has a higher predictive value for serious HFMD.

[Chin J Contemp Pediatr, 2017, 19(2): 182-187]

Key words: Hand, foot and mouth disease; S100B protein; Neuron-specific enolase; Child

手足口病 (hand, foot and mouth disease, HFMD) 好发于5岁以内的儿童, 其中重症患儿发病急骤、进展迅速, 主要致死和致后遗症的原因为中枢神经系统损害, 引起神经源性肺水肿和急性迟缓性麻痹。中枢神经系统损害作为重症 HFMD 的始动因子, 其早期识别及疾病严重程度的早期判断目前主要通过临床表现及血糖、心肌酶、白细胞总数、腰穿等检查判断^[1-4], 临床缺乏特异性及可操作性强的检测指标。近年来, 脑损伤的神经生化标志物, 如 S100B 蛋白、神经元特异性烯醇化酶 (NSE) 在脑损伤病理过程中的作用引起了人们极大的关注, 与重症 HFMD 的关系也有许多报道^[5-6]。本研究对 HFMD 患儿进行血清 S100B 蛋白及 NSE 水平测定, 旨在评价其对预测 HFMD 严重程度的价值。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取 2012 年 10 月至 2015 年 10 月在我院诊断并治疗的 90 例 HFMD 患儿为研究对象。其临床诊断及分型均符合卫生部《手足口病诊疗指南 2010 年版》^[7] 标准, 分为普通型组、重型组、危重型组。均为初发病例, 血标本采集前未接受过糖皮质激素等特殊治疗; 均无癫痫、脑瘫等病史, 既往均无运动、精神发育落后于同龄儿等情况, 近期无手术、骨折或脑外伤史。

普通型组 30 例, 其中男 17 例, 女 13 例, 平均年龄 4.2 ± 2.1 岁; 重型组 30 例, 其中男 17 例, 女 13 例, 平均年龄 3.6 ± 1.8 岁; 危重型组 30 例, 其中男 16 例, 女 14 例, 平均年龄 3.3 ± 1.7 岁。另选取 30 例健康体检儿童为对照组, 其中男 17 例, 女 13 例, 平均年龄 3.8 ± 1.6 岁。4 组性别构成及年龄比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。本研究经我院医学伦理委员会批准, 且受试者家属均知情同意。

1.2 标本收集与检测

所有患儿均于入院第 1 天及治疗后第 7 天 (患儿进入恢复期, 无发热等急性期表现) 采集外周静脉血 3 mL 注入干净试管, 室温凝固 30 min, 1000 r/min 离心 15 min, 收集血清, 分装后 -20°C

冷冻保存备用。详细记录患儿的临床资料, 包括姓名、性别、年龄、临床表现、治疗、住院时间等。实验室检查包括凝血常规、血常规、血生化检查等。采用酶联免疫吸附试验 (ELISA) 测定血清 S100B 蛋白及 NSE 水平, ELISA 试剂盒为上海恒远生物科技有限公司产品。

1.3 统计学分析

采用 SPSS 19.0 统计软件包对数据进行统计学分析。计量资料用均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 多组间比较采用单因素方差分析, 组间两两比较采用 SNK-*q* 检验, 治疗前后 S100B 蛋白、NSE 水平的比较采用配对 *t* 检验。依据 S100B 蛋白及 NSE 检测结果进行分析, 确定测定值的上下限、组距以及截断点 (cut-off point), 按选择的组距间隔列出累积频数分布表, 分别计算出所有截断点的敏感性、特异性和假阳性率 (1- 特异性)。以敏感性为纵坐标代表真阳性率, (1- 特异性) 为横坐标代表假阳性率, 作图绘成受试者操作特征曲线 (ROC 曲线)。S100B 蛋白及 NSE 检测结果对重症 HFMD (包括重型和危重型 HFMD) 预测情况用 ROC 曲线下面积 (AUC) 衡量, 在 $AUC > 0.5$ 的情况下, AUC 越接近 1, 则诊断效果越好; 当 AUC 在 0.5~0.7 时, 结果有较低的准确性; 当 AUC 在 0.7~0.9 时, 有一定准确性; 当 AUC 在 0.9 以上时有较高的准确性。根据曲线确定诊断准确度最高 (即 Youden 值最大) 的临界值。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 治疗前 4 组间血清 S100B 蛋白和 NSE 水平的比较

治疗前 4 组血清 S100B 蛋白和 NSE 水平见表 1。危重型组 HFMD 患儿血清 S100B 蛋白和 NSE 水平均较其他 3 组明显升高 ($P < 0.001$); 重型组 HFMD 患儿血清 S100B 蛋白和 NSE 水平均较普通型组和对照组明显升高 ($P < 0.001$); 普通型组 HFMD 患儿血清 S100B 蛋白和 NSE 水平与对照组比较差异无统计学意义 ($P = 0.539$)。

表 1 治疗前 4 组间血清 S100B 蛋白和 NSE 水平的比较 ($\mu\text{g/L}$, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	S100B 蛋白	NSE
对照组	30	0.25 ± 0.11	5.3 ± 1.3
普通型组	30	0.30 ± 0.15	5.6 ± 1.8
重型组	30	0.55 ± 0.17 ^{a,b}	8.3 ± 1.8 ^{a,b}
危重型组	30	0.80 ± 0.27 ^{a,b,c}	12.0 ± 2.7 ^{a,b,c}
<i>F</i> 值		57.464	73.28
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001

注: a 示与对照组比较, $P < 0.05$; b 示与普通型组比较, $P < 0.05$; c 示与重型组比较, $P < 0.05$ 。

2.2 治疗后好转的重症 HFMD 患儿治疗前后血清 S100B 蛋白和 NSE 水平的比较

与治疗前比较, 治疗后好转进入恢复期的重型组 HFMD 患儿血清 S100B 蛋白及 NSE 水平明显下降 (分别 $t=15.41$ 、 24.94 , $P < 0.05$); 治疗后好转进入恢复期的危重型组血清 S100B 蛋白及 NSE 水平亦明显下降 (分别 $t=11.27$ 、 11.79 , $P < 0.05$)。见表 2。

表 2 重症 HFMD 患儿治疗前后血清 S100B 蛋白和 NSE 水平的比较 ($\mu\text{g/L}$, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	S100B 蛋白	NSE
重型组			
治疗前	30	0.55 ± 0.17	8.3 ± 1.8
治疗后	29	0.31 ± 0.10 ^a	5.3 ± 1.2 ^a
危重型组			
治疗前	30	0.80 ± 0.27	12.0 ± 2.7
治疗后	28	0.35 ± 0.27 ^a	6.0 ± 1.4 ^a

注: a 示与本组治疗前比较, $P < 0.05$ 。

2.3 治疗后好转的重症 HFMD 患儿血清 S100B 蛋白和 NSE 水平与对照组的比较

治疗后好转的危重型组 HFMD 患儿血清 S100B 蛋白水平与重型组比较差异无统计学意义 ($P=0.138$), 与对照组比较差异有统计学意义 ($P=0.001$); 危重型组治疗后血清 NSE 水平与重型组、对照组比较差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。重型组治疗后血清 S100B 蛋白、NSE 水平与对照组比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 3。

表 3 重症 HFMD 患儿治疗后血清 S100B 蛋白及 NSE 水平与对照组的比较 ($\mu\text{g/L}$, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	S100B 蛋白	NSE
对照组	30	0.25 ± 0.11	5.3 ± 1.3
治疗后重型组	29	0.31 ± 0.10	5.3 ± 1.2
治疗后危重组	28	0.35 ± 0.27 ^a	6.0 ± 1.4 ^{a,b}
<i>F</i> 值		6.06	4.01
<i>P</i> 值		0.036	0.042

注: a 示与对照组比较, $P < 0.05$; b 示与治疗后的重型组比较, $P < 0.05$ 。

2.4 血清 S100B 蛋白及 NSE 水平预测急性期重症 HFMD 的最佳诊断截点

急性期重症 HFMD 患儿血清 S100B 蛋白和 NSE 水平均有不同程度的升高, 分别以血清 S100B 蛋白、NSE 水平作为预测指标来判断研究对象是否可诊断为重症 HFMD。利用 SPSS 统计软件构建 ROC 曲线 (图 1), 结果显示: S100B 蛋白的 AUC 为 0.833, NSE 的 AUC 为 0.822, 两者作为预测指标对判断重症 HFMD 的效果相当。入选患者血清 S100B 蛋白在 0.445 $\mu\text{g/L}$ 时其 Youden 值最大, 为 0.611, 其对重症 HFMD 预测的灵敏度为 61%, 特异度为 100% (表 4)。血清 NSE 在 5.905 $\mu\text{g/L}$ 时其 Youden 值最大, 为 0.533, 其对重症 HFMD 预测的灵敏度为 80%, 特异度为 73% (表 5)。

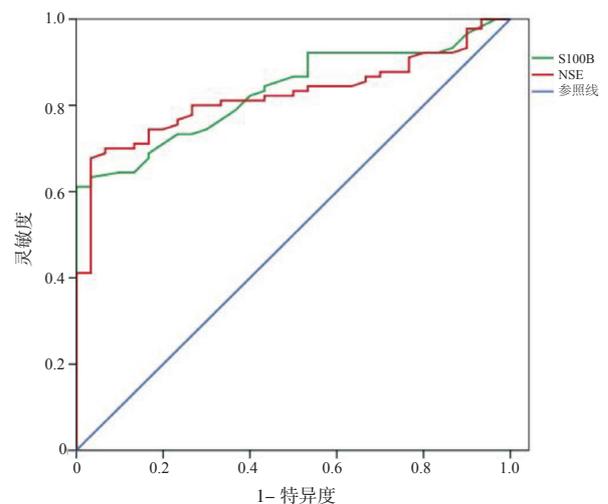


图 1 血清 S100B 蛋白和 NSE 水平对重症 HFMD 诊断的 ROC 曲线

表 4 血清 S100B 蛋白水平预测重症 HFMD 的灵敏度和特异度

临界点 (μg/L)	灵敏度	1- 特异度	Youden 值
0.390	0.678	0.167	0.511
0.405	0.644	0.133	0.511
0.415	0.644	0.100	0.544
0.425	0.633	0.033	0.600
0.435	0.611	0.033	0.578
0.445	0.611	0	0.611
0.455	0.578	0	0.578

表 5 血清 NSE 水平预测重症 HFMD 的灵敏度和特异度

临界点 (μg/L)	灵敏度	1- 特异度	Youden 值
5.495	0.811	0.433	0.378
5.580	0.811	0.400	0.411
5.615	0.811	0.333	0.478
5.660	0.800	0.333	0.467
5.745	0.800	0.300	0.500
5.905	0.800	0.267	0.533

2.5 急性期血清 S100B 蛋白及 NSE 单独和联合检测预测重症 HFMD 的价值比较

根据上述得出的血清 S100B 蛋白和 NSE 的最佳诊断截点, 计算其对预测重症 HFMD 的价值, 发现两项指标并联使用价值最高 (表 6)。

表 6 血清 S100B 蛋白及 NSE 单独和联合检测对预测重症 HFMD 的价值

项目	灵敏度	特异度	阳性预测值	阴性预测值
S100B(>0.445 μg/L)	0.61	1	1	0.46
NSE(>5.905 μg/L)	0.80	0.73	0.90	0.55
两项联合 (串联)	0.55	1	1	0.43
两项联合 (并联)	0.86	0.73	0.91	0.63

3 讨论

重症 HFMD 患儿常合并脑干脑炎、神经源性肺水肿、肺出血, 可遗留偏瘫等后遗症甚至致死。HFMD 重症病例的发病机制尚未完全阐明, 危重病例心肺衰竭的发生考虑与继发于神经系统损害尤其是脑干部位的损伤有密切关系^[8]。普通型 HFMD 即临床分期 1 期到重症 HFMD 即神经系统受累发生前是早期发现并有效干预的关键阶段。

目前临床预测重症 HFMD 的特异指标十分有限, 国内外学者早期诊断 HFMD 脑损伤的步骤主要建立在临床表现 (如肢体抖动、血压升高等)、血糖、心肌酶、外周血白细胞总数、腰椎穿刺等检查的基础上^[1-4]。血糖、心肌酶、白细胞总数均为非特异指标; 腰椎穿刺是有创检查, 家长顾虑大甚至拒绝检查; 神经影像学异常表现往往滞后临床且对脑损伤严重性判断不足; 还有部分重症 HFMD 病例临床表现不典型或病情进展太迅猛, 这些都成为临床早期、正确判断的障碍。近年来, 一些能快速反映脑损害的生化指标如 S100B 蛋白、白介素 -18 和 NSE 等, 越来越受到临床关注^[9]。

S100B 蛋白是一种酸性钙结合蛋白, 参与细胞增殖、分化、存活及迁移等过程^[10]。它特异性地存在于神经系统, 约有 96% 存在于脑内, 在中枢神经系统主要由星形神经胶质细胞分泌, 是神经胶质细胞的标志物。S100B 蛋白具有分布的特异性和含量的相对稳定性的特点^[11]。正常情况下细胞外液含量很少, 当胶质细胞受损后细胞完整性破坏可以大量进入细胞外液^[12]。S100B 蛋白虽然具有神经营养作用, 但是高浓度的 S100B 蛋白却有神经毒性作用, 参与神经退化机制。细胞外高浓度的 S100B 蛋白可以刺激致炎细胞因子表达导致细胞凋亡, 并能通过一氧化氮依赖途径诱导神经元细胞死亡^[13-14]。其过量表达与急性脑损伤有直接关系^[9,15]。国外文献报道, 部分脑损伤患者在影像学检查未发现损伤前血清 S100B 蛋白即有大幅度升高, 此时, 脑损伤尚处于无症状的亚临床状态, 而结构上受损的神经胶质细胞会释放出 S100B 蛋白入血, 此时升高的血清 S100B 蛋白可作为脑损伤的预测指标^[16]。由于 S100B 蛋白生物半衰期仅 1~2 h, 故动态观察可用来判断病情演变及预后^[17]。许多研究亦表明 S100B 蛋白水平升高及变化有助于多种神经系统疾病的诊断、病情监测和治疗指导^[18-20]。本研究显示治疗前急性期危重型组 HFMD 患儿血清 S100B 蛋白水平较其他 3 组明显升高, 重型组 HFMD 患儿较普通型组和对照组明显升高, 普通型组和对照组比较差异无统计学意义, 提示中枢神经系统受损后血清 S100B 蛋白增高, 与 Unden 等^[21]及孙宝迪等^[22]的研究一致。但 Unden 等^[21]的研究是以血清 S100B 蛋白 >0.15 μg/L 为界, 孙宝迪等^[22]的研究最佳诊断截

点则是血清 S100B 蛋白 $>0.23 \mu\text{g/L}$ ，而在本研究中利用 SPSS 统计软件构建 ROC 曲线，最佳诊断截点是血清 S100B 蛋白 $>0.445 \mu\text{g/L}$ ，这可能是由于研究对象的特征不同所致。孙宝迪等^[22]的研究对象为成人疑似中枢神经系统感染的病例，Unden 等^[21]的研究对象则是中枢神经系统感染与颅外感染的患者均存在。而本研究的对象为儿童 HFMD 并神经系统损伤，为病毒感染引起，血清 S100B 蛋白最佳诊断截点偏高，与张利亚等^[23]的研究一致。本研究中血清 S100B 蛋白在 $0.445 \mu\text{g/L}$ 时其 Youden 值最大，为 0.611，其对重症 HFMD 预测的灵敏度为 61%，特异度为 100%，阳性预测值为 100%，阴性预测值为 46%。推测血清 S100B 蛋白水平在 $0.445 \mu\text{g/L}$ 以上时，发生中枢神经系统损伤进展为危及生命的重症 HFMD 的危险性相对较大，提示在重症 HFMD 患儿存在神经胶质细胞损害，对血清 S100B 蛋白的测定有助于早期判断 HFMD 的严重程度，指导临床及时干预治疗。

NSE 是一种存在于脑组织中而不存在于非神经组织中的酸性可溶性蛋白，特异性存在于神经元和神经内分泌细胞中，是神经元的标志物，具有烯醇化酶的活性，是参与糖酵解的特异性关键酶，在脑脊液和血液中的含量甚微。当神经元水肿、变性、坏死时，NSE 通过受损的胞膜及血脑屏障释放入血液，其血液水平与脑损伤程度呈正相关关系^[24]。本研究显示，治疗前急性期危重型组 HFMD 患儿血清 NSE 水平均较其他 3 组明显升高，重型组 HFMD 患儿较普通型组和对照组明显升高，普通型组和对照组比较差异无统计学意义；ROC 曲线分析显示，血清 NSE 在 $5.905 \mu\text{g/L}$ 时其 Youden 值最大，为 0.533，其对重症 HFMD 预测的灵敏度为 80%，特异度为 73%，阳性预测值为 90%，阴性预测值为 55%，推测血清 NSE 水平在 $5.905 \mu\text{g/L}$ 以上时，发生中枢神经系统损伤进展为危及生命的重症 HFMD 的危险性相对较大，提示在重症 HFMD 患儿存在神经元损害，与有关报道一致^[25]。

由于免疫反应窗口期不同，S100B 蛋白、NSE 出现早晚和表达的高峰时间不一致。单独检测 S100B 蛋白时灵敏度为 61%，特异度为 100%，阳性预测值为 100%，阴性预测值为 46%，提示单独检测 S100B 蛋白特异度高，但其灵敏度较低，可

能会使部分患儿漏诊，延误诊疗；单独检测 NSE 时灵敏度为 80%，特异度为 73%，阳性预测值为 90%，阴性预测值为 55%；两个指标串联检测的灵敏度为 55%，特异度为 100%，阳性预测值为 100%，阴性预测值为 43%；并联检测的灵敏度为 86%，特异度为 73%，阳性预测值为 91%，阴性预测值为 63%。串联检测时对重症 HFMD 的诊断较为确定，特异度达到 100%，但灵敏度很低，易漏诊，延误早期诊断，无临床应用优势。而两项指标并联使用明显提高了灵敏度，特异度也较高，较单独检测和串联检测对早期预测重症 HFMD 的价值高，能指导临床早期干预，减少不良预后的发生。

另外，本研究还发现，治疗后恢复期好转的重症 HFMD 患儿与治疗前比较，血清 S100B 蛋白、NSE 水平较前明显下降，差异均有统计学意义，提示 S100B 蛋白、NSE 参与重症 HFMD 脑损伤的一系列复杂的病理生理过程，而且对判断病情变化、治疗效果有指导意义。重型组治疗后血清 S100B 蛋白、NSE 水平下降，与对照组比较差异无统计学意义；而危重型组治疗后血清 S100B 蛋白、NSE 水平虽下降，但仍高于对照组，提示危重型组 HFMD 患儿脑损伤程度更严重，恢复是一个更为缓慢的过程，与临床相符。

总之，早期并联检测并动态监测血清 S100B 蛋白及 NSE 水平，对评估 HFMD 病情严重程度、指导治疗、减少后遗症、降低病死率、探讨其发病机制具有重要意义；且血清检测较脑脊液测定更方便、更实用，成本较低廉，可操作性强，值得临床推广。

[参 考 文 献]

- [1] 施学文, 闫钢风, 邵雷. 手足口病合并脑膜炎的早期预测因素分析 [J]. 临床儿科杂志, 2012, 30(11): 1016-1019.
- [2] Chong CY, Chan KP, Shah VA, et al. Hand, foot and mouth disease in Singapore: a comparison of fatal and nonfatal cases [J]. Acta Paediatr, 2003, 92(10): 1163-1169.
- [3] Chen KT, Chang HL, Wang ST, et al. Epidemiologic features of hand-foot-mouth disease and herpangina caused by enterovirus 71 in Taiwan, 1998-2005 [J]. Pediatrics, 2007, 120(2): e244-e252.
- [4] 严秀峰, 葛艳玲, 谢新宝, 等. 上海地区重症手足口病住院患儿临床分析 [J]. 中华儿科杂志, 2012, 50(4): 271-275.
- [5] 杜潘艳, 赵丽梅, 王晓波. 肠道病毒 71 型感染手足口病患儿脑脊液干扰素- γ 、白介素 10、S100B 和乳酸水平检测及意

- 义[J]. 中国免疫学杂志, 2015, 31(7): 952-954.
- [6] 李新成, 王宏伟, 申保生. 手足口病合并肺炎患儿脑脊液和血清细胞因子的测定及意义[J]. 中国现代药物应用, 2014, 8(8): 5-7.
- [7] 中华人民共和国卫生部. 手足口病诊疗指南(2010年版)[J]. 国际呼吸杂志, 2010, 30(24): 1473-1475.
- [8] Wu JM, Wang JN, Tsai YC, et al. Cardiopulmonary manifestations of fulminant enterovirus 71 infection[J]. *Pediatrics*, 2002, 109(2): E26.
- [9] 乐高钟, 吴小秧, 文如泉, 等. 血清 S-100B、神经烯醇化酶在重型手足口病患儿颅脑损伤中的检测意义[J]. 实用医学杂志, 2014, 30(3): 412-415.
- [10] Donato R, Cannon BR, Sorci G, et al. Functions of S100 proteins[J]. *Curr Mol Med*, 2013, 13(1): 24-57.
- [11] Michetti F, Cazzolo D. S100B protein in biological fluids: a tool for perinatal medicine[J]. *Clin Chem*, 2002, 48(12): 2097-2104.
- [12] 李季林, 盛罗平. S100B蛋白与颅脑损伤研究的新进展[J]. 创伤外科杂志, 2011, 13(2): 177-179.
- [13] Staffa K, Ondruschka B, Franke H, et al. Cerebellar gene expression following human traumatic brain injury [J]. *J Neurotrauma*, 2012, 29(17): 2716-2721.
- [14] Lo TY, Jones PA, Minns RA. Pediatric brain trauma outcome prediction using paired serum levels of inflammatory mediators and brain-specific proteins [J]. *J Neurotrauma*, 2009, 26(9): 1479-1487.
- [15] 王鹏高, 施新革, 赵文增. S100蛋白与体外循环脑损伤[J]. 新乡医学院学报, 2006, 23(4): 426-428.
- [16] Hayakata T, Shiozaki T, Tasaki O, et al. Changes in CSF S-100B and cytokine concentrations in early-phase severe traumatic brain injury[J]. *Shock*, 2004, 22(2): 102-107.
- [17] 高鹏. 精神分裂症患者血清 S100B 蛋白检测的临床意义[J]. 中国基层医药, 2010, 17(16): 2238.
- [18] 汤卫红, 江雪娟, 王惠庭, 等. 病毒性脑炎患儿 NSE、S100B 蛋白和神经肽 Y 水平变化的研究[J]. 中国医师杂志, 2010, 12(4): 477-479.
- [19] 云永利, 张晖, 王宝军, 等. 癫痫患者血清 S100B 的变化及其与影响因素的相关性[J]. 中华神经科杂志, 2010, 43(4): 282-283.
- [20] 李邦林. 急性缺血性脑卒中患者血清 S100B 蛋白变化的临床意义[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2010, 12(13): 31-32.
- [21] Uden J, Christensson B, Bellner J, et al. Serum S100B levels in patients with cerebral and extracerebral infectious disease[J]. *Scand J Infect Dis*, 2004, 36(1): 10-13.
- [22] 孙宝迪, 邵旦兵, 刘红梅, 等. 血清 S100B 蛋白联合降钙素原在初筛中枢神经系统感染中的应用价值[J]. 临床急诊杂志, 2014, 15(7): 402-407.
- [23] 张利亚, 李岩, 金美芳. 新蝶呤和 S100b 在诊断儿童中枢神经系统感染中的价值[J]. 中国当代儿科杂志, 2014, 16(4): 380-383.
- [24] Lamers KJ, Vos P, Verbeek MM, et al. Protein S100B, neuron-specific enolase (NSE), myelin basic protein (MBP) and glial fibrillary acidic protein (GFAP) in cerebrospinal fluid (CSF) and blood of neurological patients[J]. *Brain Res Bull*, 2003, 61(3): 261-264.
- [25] 丰炳峰, 朱孔荣. 手足口病合并病毒性脑炎患儿血清铁蛋白及神经元特异性烯醇化酶水平的变化及意义[J]. 中国当代儿科杂志, 2012, 14(7): 515-517.

(本文编辑: 邓芳明)