

论著 · 临床研究

C 反应蛋白、S100B 蛋白和神经元特异性烯醇化酶
水平与小儿癫痫之间的相关性分析*

郑凤丽,黎素清[△],谭志军,覃 聪,陈毅克,梁尚芝,韩 杰
(贵港市人民医院儿内科,广西贵港 537100)

摘要:**目的** 探究癫痫患儿血清及脑脊液中 S100B 蛋白、神经元特异性烯醇化酶(NSE)和 C 反应蛋白(CRP)水平与小儿癫痫发作之间的关联性。**方法** 选取 2016 年 6 月至 2017 年 8 月该院住院治疗的癫痫患儿 35 例(癫痫组)及同期体检健康儿童 50 例(对照组)作为研究对象。癫痫组患儿癫痫发作后第 1、3、7 天分别采用酶联免疫吸附法(ELISA)、化学发光法、免疫比浊法检测其血清及脑脊液中 S100B 蛋白、NSE、和 CRP 水平并与对照组进行分析比较。**结果** 癫痫组患儿癫痫发作后第 1、3 天血清及脑脊液中 S100B 蛋白、NSE 及 CRP 水平均明显高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);而癫痫组发作后第 7 天血清及脑脊液中 S100B 蛋白、NSE 及 CRP 水平与对照组比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 癫痫患儿血清及脑脊液中 S100B 蛋白、NSE 及 CRP 水平异常升高与神经细胞过度凋亡密切相关,血清及脑脊液中 S100B 蛋白、NSE 和 CRP 水平有望成为小儿癫痫发作的特异性生化预测指标。

关键词:C 反应蛋白; S100B 蛋白; 神经元特异性烯醇化酶; 小儿癫痫
DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2019.19.010 **中图法分类号:**R742.1
文章编号:1673-4130(2019)19-2344-04 **文献标识码:**A

Correlation analysis of C-reactive protein, S100B protein and neuron-specific
enolase levels with epilepsy in children*

ZHENG Fengli, LI Suqing[△], TAN Zhijun, QIN Cong, CHEN Yike, LIANG Shangzhi, HAN Jie
(Department of Paediatrics, People's Hospital of Guigang, Gui Gang, Guangxi 537100, China)

Abstract: Objective To explore the relationship between serum and cerebrospinal fluid S100B protein, neuron-specific enolase (NSE) and C-reactive protein (CRP) levels and seizures in children with epilepsy. **Methods** 35 children with epilepsy (epilepsy group) and 50 healthy children (control group) hospitalized in this hospital from June 2016 to August 2017 were selected as research objects. The serum and cerebrospinal fluid levels of S100B protein, NSE and CRP in the children in the epilepsy group were detected by ELISA, chemiluminescence and immunoturbidimetry on the first, third and seventh days after the seizure, and were compared with those in the control group. **Results** Serum and cerebrospinal fluid S100B protein, NSE and CRP levels in the first and third days after seizure were significantly higher in the epilepsy group than in the control group, the difference was statistically significant ($P<0.05$); However, the serum and cerebrospinal fluid S100B protein, NSE and CRP levels on the 7th day after the attack were not statistically significant different from those of the control group ($P>0.05$). **Conclusion** The abnormally elevated S100B, NSE and CRP in serum and cerebrospinal fluid of children with epilepsy are closely related to the excessive apoptosis of nerve cells. As the result, the levels of serum and cerebrospinal fluid S100B protein, NSE and CRP may serve as the biochemical markers for differential diagnosis of epileptic.

Key words: C-reactive protein; S100B protein; neuron-specific enolase; epilepsy in children

小儿癫痫俗称“羊癫疯”,是由阵发性、暂时性脑功能紊乱所引发的惊厥发作^[1]。研究表明,癫痫频繁而持续发作时,伴随脑内各种酶、神经递质、氨基酸及化学物质迅速变化,可导致脑细胞损伤^[2-3]。近年来,通过联合癫痫病患者血清标志物与患者脑损伤严重程度的研究发现,在早期癫痫病发作时该类生化标记

* 基金项目:贵港市科学研究与技术开发项目基金(贵科攻 1607011)。
作者简介:郑凤丽,女,主治医师,主要从事小儿呼吸系统疾病及神经系统疾病方面研究。 [△] 通信作者, E-mail:look_aya@163.com。
本文引用格式:郑凤丽,黎素清,谭志军,等. C 反应蛋白、S100B 蛋白和神经元特异性烯醇化酶水平与小儿癫痫之间的相关性分析[J]. 国际检验医学杂志, 2019, 40(19): 2344-2347.

物检测优于计算机断层扫描(CT)及核磁共振成像(MRI)等影像学检查。这些生化标记物包括一些蛋白质、酶、神经递质、神经肽等,其中 C 反应蛋白(CRP)、神经元特异性烯醇化酶(NSE)、S100B 蛋白在癫痫引发的脑损伤中的作用,已经受到人们的重视,成为监测癫痫病发作的生化标记物^[4-6]。本研究旨在通过观察癫痫患儿临床发作后血清及脑脊液中 CRP、NSE、S100B 蛋白的变化并进一步分析二者之间的相关性,主要是依据患儿癫痫发作类型、持续时间及是否出现意识障碍、感知、情感的异常或错觉、幻觉等精神症状来明确是否发生脑损伤及脑损伤发生的程度与上述生化指标之间的相关性,为临床寻找一个客观、准确的癫痫患儿脑损伤的生化监测指标,并尝试探讨其在癫痫脑损伤的作用及意义,为癫痫发作后脑损伤的早期临床干预提供理论依据,减少患儿的后遗症。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2016 年 6 月至 2017 年 8 月在本院住院治疗的癫痫患儿 35 例作为癫痫组,所有患儿均有典型癫痫发作现象,并经脑电图、头颅 CT 或 MRI 检查、脑脊液检查确诊为原发性癫痫,其中男 14 例,女 21 例;年龄 1~12 岁,平均(5.38±2.94)岁;病程 6~38 个月,平均(18.14±9.45)个月。另选取同期体检健康儿童 50 例作为对照组,其中男 23 例,女 27 例;年龄 1~12 岁,平均(5.50±2.78)岁。两组儿童性别、年龄等一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$),胸部 X 线片、血尿便常规、肝肾功能等生化检验结果无异常,无合并感染及免疫器官功能性障碍等。纳入标准:结合患儿临床表现和体征,诊断为原发性癫痫;患儿家属了解研究内容和风险,愿意参与调查研究。排除标准:癫痫患者首次采血标本后 15 d 内再出现临床发作者则排除本研究。本研究经医院伦理委员会批准,研究对象均自愿参与并签署知情同意书。

1.2 方法 癫痫组于发病后第 1、3、7 天及对照组在体检当天早晨 8:00~9:00 空腹抽取静脉血 6 mL,并于 30 min 内离心取上清液,置-20℃冰箱内保存待测。癫痫组患儿在发病后第 1、3、7 天行腰穿并留取脑脊液,对照组患儿术前麻醉时留取脑脊液,放置在 1.5 mL 的 PE 管中并放置在一 80℃冰箱保存。采用酶联免疫吸附法(ELISA)检测血清及脑脊液中 S100B 蛋白水平,试剂盒由上海江莱生物科技有限公司提供,检测仪器为美国产 ELX808 酶标仪;采用化学发光法检测 NSE,试剂盒由深圳新产业生物医学工程有限公司提供,检测仪器为国产 MAGLU-MI2000puls 型全自动化学发光免疫分析仪;采用免疫比浊法检测血清及脑脊液中 CRP,试剂盒由上海执诚生物科技有限公司提供,检验仪器为日立 7600-

110,严格按照试剂盒说明书进行操作,所有标本均同一批次完成检测。

1.3 统计学处理 采用 SPSS13.0 软件进行数据统计分析,计算资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,计数资料比较用 χ^2 检验, $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 血清 S100B 蛋白、NSE 及 CRP 水平比较 癫痫组与对照组在发作后第 1、3 及 7 天血清标志物 S100B 蛋白、NSE 及 CRP 水平比较见表 1~3。癫痫组患儿发病后血清 S100B 蛋白、NSE 及 CRP 水平均迅速升高,在发病后的第 1、第 3 天均明显高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);在发病后第 7 天时癫痫组患儿血清 S100B 蛋白、NSE 及 CRP 水平均下降至正常水平,与对照组比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

表 1 两组研究对象血清 S100B 蛋白水平比较 (ng/mL, $\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	第 1 天	第 3 天	第 7 天
癫痫组	35	1.69±0.50	1.57±0.32	0.88±0.28
对照组	50	0.90±0.38	0.88±0.36	0.89±0.30
<i>P</i>		0.03	0.02	0.07

表 2 两组研究对象血清 NSE 水平比较 (ng/mL, $\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	第 1 天	第 3 天	第 7 天
癫痫组	35	15.56±3.32	15.57±3.33	5.06±2.32
对照组	50	5.08±2.21	5.06±2.22	5.05±2.32
<i>P</i>		0.01	0.01	0.16

表 3 两组研究对象血清 CRP 水平比较 (ng/mL, $\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	第 1 天	第 3 天	第 7 天
癫痫组	35	27.33±7.35	27.77±5.24	0.84±0.45
对照组	50	0.83±0.32	0.82±0.38	0.85±0.42
<i>P</i>		0.02	0.04	0.10

2.2 脑脊液 S100B 蛋白、NSE 及 CRP 水平比较 癫痫组与对照组在发作后第 1、3 及 7 天脑脊液中 S100B 蛋白、NSE 及 CRP 水平见表 4~6。癫痫组患儿发病后脑脊液中 S100B 蛋白、NSE 及 CRP 水平均迅速升高,在发病后的第 1、3 天均明显高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);在发病后第 7 天时癫痫组患儿脑脊液中 S100B 蛋白、NSE 及 CRP 水平均下降至正常水平,与对照组比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

表 4 两组研究对象脑脊液 S100B 蛋白水平比较 (ng/mL, $\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	第 1 天	第 3 天	第 7 天
癫痫组	35	9.60±1.06	9.61±1.62	3.88±0.56
对照组	50	3.84±0.57	3.84±0.57	3.84±0.57
<i>P</i>		0.02	0.02	0.22

表 5 两组研究对象脑脊液 NSE 水平比较 (ng/mL, $\bar{x} \pm s$)				
组别	<i>n</i>	第 1 天	第 3 天	第 7 天
癫痫组	35	18.69±2.52	19.02±2.62	7.58±0.89
对照组	50	7.59±0.96	7.59±0.96	7.59±0.96
<i>P</i>		0.04	0.04	0.35

表 6 两组研究对象脑脊液 CRP 水平比较 (ng/mL, $\bar{x} \pm s$)				
组别	<i>n</i>	第 1 天	第 3 天	第 7 天
癫痫组	35	29.69±4.56	29.71±4.62	11.88±1.86
对照组	50	11.84±1.85	11.84±1.85	11.84±1.85
<i>P</i>		0.03	0.02	0.16

3 讨 论

癫痫发病率高,调查显示我国癫痫患病率为 5%,儿童和青少年为高发人群,长期反复癫痫性发作会导致进一步的脑损伤甚至持久性精神行为障碍,给患者本人及家属造成了巨大的心理和社会负担^[7-10]。癫痫的发病机制非常复杂,关于癫痫发生发展的确切机制尚未完全阐明。无论是非抽搐性或是强至抽搐性癫痫发作,均会导致脑神经功能障碍并影响代谢,因而有理由推测,检测脑损伤的指标有望成为癫痫发作的鉴别指标^[11]。

NSE、S100B 蛋白、CRP 已被证实是一种敏感、特异、可靠的脑损伤生化标记物。它们在健康人血清中水平极微,当中枢系统细胞受损时,由于血脑屏障的破坏,进入血液循环,使得颅脑损伤患者血清 NSE、S100B 蛋白水平明显升高^[12-16]。大量研究表明,在脑外伤、脑出血、脑梗死等疾病中,血清和脑脊液 NSE、S100B 蛋白、CRP 显著升高且与脑损害范围或疾病严重程度密切相关^[17-18]。近年来,国内外也有少量研究表明癫痫发作时引起血清 S100B 蛋白、NSE 升高,而关于 CRP 与癫痫的关系的研究极少,有研究发现,在排除任何系统感染的情况下,癫痫发作后血 CRP 显著升高,而关于癫痫患者脑脊液中 CRP 水平情况目前尚未见报道,同时,目前也未见将这 3 种生化指标同时研究并得出与癫痫患儿脑损伤严重程度的报道^[19-20]。

本文通过比较癫痫组患儿与对照组在癫痫发病后第 1、3 和 7 天血清标志物 S100B 蛋白、NSE 及 CRP 水平,发现癫痫患儿发病后第 3 天血清 S100B 蛋白、NSE 及 CRP 水平较对照组迅速上升,但从第 3 天之后开始下降,并在第 7 天与对照组比较差异无统计学意义($P>0.05$)。通过与对照组比较,癫痫组患儿脑脊液中 S100B 蛋白、NSE 及 CRP 水平与血清中水平表现出相一致的规律,且脑脊液中 S100B 蛋白、NSE 及 CRP 水平在不同时刻均高于血清中水平。S100B 蛋白、NSE 是神经元细胞浆内的特异性分子,

其中 S100B 蛋白参与细胞内钙离子依赖性生物学行为的调节;NSE 是糖酵解过程的关键酶,为神经元供能发挥重要作用。CRP 是肝细胞合成和分泌的炎症反应介质,参与炎症反应的活化。通过研究发现癫痫组患儿血清及脑脊液中 S100B 蛋白、NSE 及 CRP 的水平明显高于对照组,S100B 蛋白、NSE 及 CRP 水平的异常升高与癫痫的发生密切相关,S100B 蛋白与 NSE 的升高表明癫痫患儿发生了神经元损伤,而 CRP 水平的升高则表明患儿体内通过免疫炎症反应来影响其神经元功能。

4 结 论

癫痫病患儿血清及脑脊液中 S100B 蛋白、NSE 及 CRP 水平的异常升高与神经细胞凋亡有关,通过检测血清及脑脊液中 S100B 蛋白、NSE 及 CRP 水平来反应神经元凋亡都具有可行性,因而将血清及脑脊液中 S100B 蛋白、NSE 及 CRP 水平作为癫痫发病标志具有可行性。将癫痫病患儿发病后,血清及脑脊液中 S100B 蛋白、NSE 及 CRP 的检测方法逐步推广到县级乃至部分乡镇医院,不仅可以提高癫痫病的鉴别度,而且可操作性好,具有临床实用推广的价值。

参考文献

[1] BALLESTEROS M A, RUBIO-LOPEZ M I, MARTÍN M S, et al. Serum levels of S100B from jugular bulb as a biomarker of poor prognosis in patients with severe acute brain injury[J]. J Neur Sci, 2018, 385(1): 109.

[2] HAUSCHILD A, ENGEL G, BRENNER W, et al. Predictive value of serum S100B for monitoring patients with metastatic melanoma during chemotherapy and/or immunotherapy[J]. Brit J Dermatol, 2015, 140(6): 1065-1071.

[3] MAIER H, HELM S, TOTO S, et al. S100B, homocysteine, vitamin B12, folic acid, and procalcitonin serum levels in remitters to electroconvulsive therapy: a pilot study [J]. Dis Markers, 2018, 10(3): 1-8.

[4] JOHNSON P R, GWILT S C, NEVILLE C G. Estimates of within-person biological variation and reference change values of serum S100B and NSE proteins[J]. Clin Chem, 2018, 64(5): 285973.

[5] WU R, ZHANG Y, XIANG Y, et al. Association between serum S100A9 levels and liver necroinflammation in chronic hepatitis B[J]. J Trans Med, 2018, 16(1): 83.

[6] ORIS C, PEREIRA B, DURIF J, et al. The biomarker S100B and mild traumatic brain injury: a Meta-analysis [J]. Pediatrics, 2018, 141(6): e20180037.

[7] LU Y L, WANG R, HUANG H T, et al. Association of S100B polymorphisms and serum S100B with risk of ischemic stroke in a Chinese population[J]. Sci Rep, 2018, 8(1): 971.

[8] KHAN M I, SU Y K, ZOU J, et al. S100B as an antagonist to block the interaction between S100A1 and the

- RAGE V domain[J]. PLoS One, 2018, 13(2): e0190545.
- [9] 陈盛植. 氟桂利嗪治疗小儿癫痫的疗效及其对 MDR1 mRNA 表达的影响[J]. 医学临床研究, 2017, 34(3): 587-589.
- [10] BOUVIER D, DURET T, ABBOT M, et al. Utility of S100B serum level for the determination of concussion in male rugby players[J]. Sports Med, 2017, 47(4): 781-789.
- [11] DU W, LI H, SUN J, et al. The prognostic value of serum neuron specific enolase (NSE) and S100b level in patients of acute spinal cord injury[J]. Med Sci, 2018, 24(2): 4510-4515.
- [12] KANAVAKI A, SPENGOS K, MORAKI M, et al. Serum levels of S100b and NSE proteins in patients with non-transfusion-dependent thalassemia as biomarkers of brain ischemia and cerebral vasculopathy[J]. Int J Mol Sci, 2017, 18(12): 2724.
- [13] WANG J, CHEN C, ZHAO L, et al. Effects of Propofol combined with remifentanyl on the levels of MBP, NSE and S100B protein, D-D and inflammatory factors in patients with acute craniocerebral trauma[J]. J Hainan Med, 2017, 23(19): 12-13.
- [14] TIAN B F, FENG B, LI G Q, et al. Correlation of serum GFAP, S100B and NSE contents with post-traumatic oxidative stress response and insulin resistance in patients with traumatic brain injury[J]. J Hainan Med, 2017, 23(14): 13-14.
- [15] KARONIDIS A, MANTZOURANI M, GOGAS H, et al. Serum S100B levels correlate with stage, N status, mitotic rate and disease outcome in melanoma patients independent to LDH[J]. J Buon, 2017, 22(5): 1296-1302.
- [16] JING L I, LIU R H, SHAN R B. Value of serum S100B protein and neuron-specific enolase levels in predicting the severity of hand, foot and mouth disease[J]. Chin J Pediatr, 2017, 19(2): 182-185.
- [17] SALEM S A M, EL-KHATEEB E A, HARVY M, et al. Study of serum levels and skin expression of S100B protein in psoriasis[J]. Anais Brasil Dermatol, 2017, 92(3): 323-324.
- [18] THOMPSON W H, THELIN E P, LILJA A, et al. Functional resting-state fMRI connectivity correlates with serum levels of the S100B protein in the acute phase of traumatic brain injury[J]. Neur Clin, 2016, 12(3): 1004-1012.
- [19] CHEN S, MA B L, CAO M Q, et al. Correlation among serum MBL, MASP-2, HsCRP and C3 levels in rheumatoid arthritis[J]. J South Med, 2016, 36(10): 1340-1344.
- [20] 王东春, 李晓丽, 张坤, 等. 脑外伤患者血清 NSE、Tau、S100、MMP-9 水平与脑水肿相关性的研究[J]. 医学临床研究, 2017, 34(2): 185-188.

(收稿日期: 2019-02-20 修回日期: 2019-05-28)

(上接第 2343 页)

- 实验室检测, 防治措施的研究进展[J]. 医学综述, 2017, 32(21): 4303-4307.
- [2] FAN X, DENG H, SANG J, et al. High serum procalcitonin concentrations in patients with hemorrhagic fever with renal syndrome caused by hantaan virus[J]. Front Cell Infect Microbiol, 2018, 8(129): 1-10.
- [3] 黄立勇. 中国肾综合征出血热流行特征及周期性研究[D]. 北京: 中国疾病预防控制中心, 2012.
- [4] WANG L, WANG T, CUI F, et al. Hemorrhagic fever with renal syndrome, Zibo city, China, 2006-2014[J]. Emerg Infect Dis, 2016, 22(2): 274-276.
- [5] 朱妮, 刘峰, 邱琳, 等. 2011-2015 年陕西省肾综合征出血热时空聚集性分析[J]. 现代预防医学, 2017, 20(9): 1537-1540.
- [6] 王云华, 黄灵坚. 血小板与淋巴细胞比值在上皮性卵巢癌病情监测中的价值[J]. 检验医学与临床, 2015, 36(23): 3517-3518.
- [7] 洪进, 毛艳, 陈小松, 等. 血小板和淋巴细胞计数对乳腺癌患者预后的预测价值[J]. 上海交通大学学报(医学版), 2016, 36(3): 369-374.
- [8] 常谦, 孟宪春, 杨若男, 等. 血小板淋巴细胞比值与中性粒细胞淋巴细胞比值在 HBV、HCV 感染者中的临床意义评价[J]. 东南大学学报(医学版), 2016, 20(6): 854-860.
- [9] 杨溶海, 梁建光, 汪学军. 血小板-淋巴细胞比率预测非 ST 段抬高型急性心肌梗死患者左心室收缩功能障碍的准确性[J]. 中国动脉硬化杂志, 2015, 22(8): 802-806.
- [10] 白雪帆, 王平忠. 肾综合征出血热和汉坦病毒肺综合征研究进展[J]. 中国病毒病杂志, 2011, 34(4): 241-245.
- [11] 涂上卿, 程娜. 肾综合征出血热患者实验室指标变化特点[J]. 临床合理用药杂志, 2017, 20(5): 94-95.
- [12] 郭勇晖, 朱伟, 王艳芳, 等. IgG 型抗登革病毒 NS1 抗体介导被动系统性过敏反应的研究[J]. 中国免疫学杂志, 2017, 20(3): 338-342.
- [13] 陈伟, 刘艳, 刘金菊, 等. NLR、PLR、RDW 在感染性休克诊断、监测及预后评估中的应用[J]. 临床输血与检验, 2018, 22(1): 79-82.
- [14] 郭东慧, 王东洋, 于晓双, 等. PLR 对中晚期肺癌射频消融术后患者临床预后评估的价值[J]. 现代肿瘤医学, 2018, 24(10): 1524-1528.
- [15] 杨柳, 卢高峰, 刘宗文, 等. NLR、LMR 和 PLR 与食管鳞癌患者预后的关系[J]. 安徽医科大学学报, 2018, 32(3): 415-419.

(收稿日期: 2019-02-25 修回日期: 2019-06-21)