

# 血清 IMA、S100B 与动脉瘤性蛛网膜下腔出血患者病情及预后的相关性

张栋梁<sup>1</sup>, 杨磊<sup>1</sup>, 习雪峰<sup>2</sup>, 韩永丰<sup>1</sup>, 金文才<sup>1</sup>, 何攀<sup>1</sup>

1. 石家庄市第一医院神经外科, 河北 石家庄 050000; 2. 石家庄市行唐县中医院外科, 河北 石家庄 050700

**摘要:** **目的** 探讨血清缺血修饰白蛋白 (IMA)、中枢神经特异性蛋白 (S100B) 与动脉瘤性蛛网膜下腔出血 (aSAH) 患者病情的关系, 及其对预后的评估价值。 **方法** 选取 2016 年 1 月至 2019 年 9 月收治的 191 例 aSAH 患者为对象进行回顾性研究, 根据术后 6 个月时 Rankin 量表 (mRS) 评分情况分为预后良好 138 例和预后不良 53 例。检测患者血清 IMA、S100B 水平, 分析血清 IMA、S100B 水平与 aSAH 病理特征的关系, 绘制 ROC 曲线分析 IMA、S100B 对 aSAH 患者预后的评估价值。 **结果** aSAH 患者血清 IMA、S100B 水平与有无脑室积血、入院时 Hunt-Hess 分级、Fisher 分级相关 ( $P$  均  $< 0.01$ ), 而与年龄、性别、动脉瘤部位、大小以及是否存在高血压史、糖尿病无关 ( $P$  均  $> 0.05$ )。预后良好患者的无脑室积血、Hunt-Hess I ~ II 级、Fisher I ~ II 级发生率均高于预后不良患者, 血清 IMA、S100B 水平低于预后不良患者, 差异均有统计学意义 ( $P$  均  $< 0.01$ )。IMA (最佳临界值为 56.36 U/ml)、S100B (最佳临界值为 0.84 ng/ml) 联合检测评估 aSAH 预后的 ROC 曲线下面积 (AUC) 为 0.942, 敏感度为 84.9%, 特异度为 92.8%。脑室积血、Hunt-Hess 分级和 Fisher 分级高、血清 IMA 及 S100B 高水平是导致 aSAH 预后不良的独立危险因素 ( $P < 0.05, P < 0.01$ )。 **结论** 血清 IMA 及 S100B 水平与 aSAH 病情的严重程度有关, 检测血清 IMA、S100B 水平有助于评估 aSAH 的预后状况。

**关键词:** 缺血修饰白蛋白; 中枢神经特异性蛋白; 蛛网膜下腔出血, 动脉瘤性; 预后

**中图分类号:** R743.35 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2021)04-0455-05

## Associations of serum IMA and S100B with disease condition and prognosis of patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage

ZHANG Dong-liang\*, YANG Lei, XI Xue-feng, HAN Yong-feng, JIN Wen-cai, HE Pan

\* Department of Neurosurgery, Shijiazhuang First Hospital, Shijiazhuang, Hebei 050000, China

Corresponding author: HE Pan, E-mail: zhangdl1981@126.com

**Abstract: Objective** To investigate the associations of serum ischemia modified albumin (IMA) and central nerve specific protein (S100B) with the disease condition and the predictive values for prognosis in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage (aSAH). **Methods** A total of 191 patients with aSAH from January 2016 to September 2019 were selected for retrospective study. According to the modified Rankin scale (mRS) at 6 months after operation, the patients were divided into good prognosis group ( $n = 138$ ) and poor prognosis group ( $n = 53$ ). The serum levels of IMA and S100B were detected, and the associations of them with the pathological features of aSAH were analyzed. By drawing the receiver operating characteristic (ROC) curve, the prognostic value of IMA and S100B was analyzed in patients with aSAH. **Results** The serum levels of IMA and S100B were statistically correlated to the presence or absence of ventricular hematocoele, Hunt-Hess grading and Fisher grading scales at admission (all  $P < 0.01$ ), and were not associated to age, sex, aneurysm location and size, and history of hypertension or diabetes (all  $P > 0.05$ ). The incidence of non-ventricular hematocoele, Hunt Hess grade I - II and Fisher grade I - II in patients with good prognosis were higher than those in patients with poor prognosis, while the serum IMA and S100B levels were significantly lower than those in patients with poor prognosis (all  $P < 0.01$ ). In evaluating the prognosis of aSAH by combined detection of IMA (optimal critical value =

56.36 U/ml) and S100B (optimal critical value = 0.84 ng/ml), the area under ROC curve (AUC) was 0.942, with a sensitivity of 84.9%, and a specificity of 92.8%. Ventricular hematocoele, high Hunt-Hess grading, high Fisher grading and high serum IMA and S100B levels were the independent risk factors for poor prognosis of aSAH patients ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ). **Conclusion** Serum IMA and S100B levels are related to the severity of aSAH, and detection of them is helpful to evaluate the prognosis of aSAH patients.

**Keywords:** Ischemia-modified albumin; Central nerve specific protein; Subarachnoid hemorrhage, aneurysmal; Prognosis

**Fund program:** Hebei Science and Technology Support Program (162777208)

动脉瘤性蛛网膜下腔出血(aSAH)是中老年人群较为常见的脑血管疾病,主要表现为突发昏厥、剧烈头痛等,具有发病率高、病死率高的特点<sup>[1]</sup>。颅内动脉瘤破裂是导致蛛网膜下腔出血的主要原因,约占80%左右,可引起脑血管痉挛、脑水肿以及脑积水等病理生理改变<sup>[2]</sup>。aSAH后继发脑损伤的机制复杂,及早评估病情和预测预后有助于拟定针对性治疗方案,从而提高治疗效果和降低患者死亡率<sup>[3]</sup>。目前,临床上对于aSAH病情评估主要依靠Hunt-Hess分级和Fisher分级等,但均存在操作复杂、影响因素多等缺点,不能完全满足临床需求<sup>[4-5]</sup>。血液指标是临床上疾病诊断和治疗的重要参考,其检测方便、稳定性好,在临床上被广泛应用。缺血修饰白蛋白(IMA)是一种早期缺血标志物,对于判断组织缺血及缺血程度具有重要意义<sup>[6]</sup>。中枢神经特异性蛋白(S100B)是脑组织损伤的特异性标志物,血液中S100B水平与神经细胞损伤密切相关,可作为判断中枢神经系统病理变化的参考指标<sup>[7]</sup>。本研究分析血清IMA、S100B水平与aSAH病情严重程度的相关性,探讨血清IMA、S100B检测对于aSAH患者预后的预测评估价值,以期能为aSAH的临床诊治提供参考依据。

## 1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析石家庄市第一医院2016年1月至2019年9月收治的aSAH患者191例的临床资料。纳入标准:(1)符合中华医学会拟定的《中国蛛网膜下腔出血诊治指南》中相关标准<sup>[8]</sup>;(2)经头颅CT或血管造影确定动脉瘤位置;(3)接受血管内介入手术治疗;(4)发病至手术时间 $< 72$  h;(5)初次发病,尚未接受药物或手术治疗;(6)本研究获得医学伦理委员会批准,患者家属知情同意。排除标准:(1)非动脉瘤破裂引起的蛛网膜下腔出血;(2)既往存在脑损伤、中风等神经系统疾病史;(3)合并颅内感染、脑血管畸形或颅脑肿瘤;(4)心肝肾肺等重要脏器功能异常;(5)合并血液系统疾病、免疫系统疾病及恶性肿瘤;(6)近3个月内服用过糖皮质

激素或免疫抑制剂等药物;(7)不耐受手术、不积极配合研究或随访资料不全。

1.2 资料收集 收集研究对象性别、年龄、高血压病史、糖尿病史、动脉瘤位置和大小、有无脑室积血、入院时Hunt-Hess分级及Fisher分级等临床资料。

1.3 实验室指标检测 抽取术前患者血液标本4 ml,室温下静置15 min,以2 500 r/min离心10 min,离心半径8 cm,收集血清进行检测。采用蛋白-钴结合法检测血清IMA浓度,试剂购于美国Sigma公司;采用酶联免疫吸附法检测血清S100B浓度,试剂盒购于Elabscience公司。

1.4 术后随访 术后半年通过电话或门诊复查方式进行随访,应用改良Rankin量表(modified Rankin scale, mRS)评价患者预后情况,mRS评分越高表明预后越差,其中mRS评分0~2分判定为预后良好,mRS评分 $\geq 3$ 分为预后不良。

1.5 统计学方法 采用SPSS 19.0软件进行数据分析。符合正态分布的计量数据以 $\bar{x} \pm s$ 描述,采用独立样本 $t$ 检验;计数资料以例(%)表示,用 $\chi^2$ 检验;绘制受试者工作特征曲线(receiver operating curve, ROC)分析血清IMA、S100B评估aSAH预后不良的价值;使用Logistic回归模型分析影响aSAH预后的相关因素。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 191例aSAH患者的临床基本资料 男84例,女107例;年龄( $64.25 \pm 14.29$ )岁;合并高血压病史96例,糖尿病史23例;动脉瘤部位:前循环117例,后循环74例;Hunt-Hess分级:I~II级113例,III~IV级78例;Fisher分级:I~II级112例,III~IV级79例。根据术后6个月时改良mRS评分结果判定患者预后,其中预后良好患者138例(mRS评分0~2分),预后不良患者53例(mRS评分 $\geq 3$ 分)。

2.2 血清IMA、S100B水平与aSAH患者基本资料的关系 血清IMA、S100B水平,脑室积血患者明显高于无脑室积血患者,Hunt-Hess分级、Fisher分级

表1 血清 IMA、S100B 水平与 aSAH 患者基本资料的关系 ( $\bar{x} \pm s$ )

临床特征	例数	IMA(U/ml)	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值	S100B(ng/ml)	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
年龄	≤60岁	76	52.41 ± 7.66	0.236	0.73 ± 0.24	0.378	0.706
	>60岁	115	52.13 ± 8.32		0.72 ± 0.20		
性别	男	84	53.03 ± 8.61	1.204	0.72 ± 0.21	0.133	0.894
	女	107	51.62 ± 7.54		0.73 ± 0.22		
高血压史	有	96	52.76 ± 8.62	0.902	0.73 ± 0.22	0.385	0.701
	无	95	51.72 ± 7.42		0.72 ± 0.20		
糖尿病	有	23	52.59 ± 8.96	0.223	0.72 ± 0.22	0.989	0.324
	无	168	52.19 ± 7.93		0.77 ± 0.19		
动脉瘤部位	前循环	117	52.11 ± 8.43	0.301	0.71 ± 0.20	1.501	0.135
	后循环	74	52.46 ± 7.59		0.75 ± 0.23		
动脉瘤大小	<5 mm	97	51.88 ± 8.62	0.634	0.71 ± 0.23	1.164	0.246
	≥5 mm	94	52.62 ± 7.24		0.74 ± 0.19		
脑室积血	是	60	55.33 ± 9.35	3.714	0.79 ± 0.23	3.103	0.002
	否	131	50.83 ± 6.91		0.69 ± 0.19		
Hunt-Hess 分级	I ~ II级	113	50.82 ± 6.02	3.014	0.69 ± 0.21	3.171	0.002
	III ~ IV级	78	54.31 ± 8.95		0.78 ± 0.21		
Fisher 分级	I ~ II级	112	50.66 ± 8.03	3.319	0.68 ± 0.21	3.810	<0.001
	III ~ IV级	79	54.49 ± 7.53		0.79 ± 0.20		

III ~ IV级患者明显高于 I ~ II级患者,差异均有统计学意义( $P$  均  $< 0.01$ )。不同年龄、性别、动脉瘤部位和大小以及是否存在高血压史、糖尿病史的患者血清 IMA、S100B 水平比较,差异无统计学意义( $P$  均  $> 0.05$ )。见表1。

2.3 不同预后患者基本资料及血清 IMA、S100B 水平比较 不同预后患者在是否存在脑室积血、Hunt-Hess 分级、Fisher 分级和血清 IMA、S100B 水平方面,差异有统计学意义( $P$  均  $< 0.01$ );而不同预后患者年龄、性别、动脉瘤部位和大小以及是否存在高血压史、糖尿病史方面,差异无统计学意义( $P$  均  $> 0.05$ )。见表2。

2.4 血清 IMA、S100B 检测对 aSAH 预后不良的预测价值 血清 IMA、S100B 预测 aSAH 患者预后不良的 AUC 分别为 0.838(95% CI:0.765 ~ 0.911)、0.821(95% CI:0.751 ~ 0.890);两者预测的最佳临界值为 IMA = 56.36 U/ml、S100B = 0.84 ng/ml,敏感度为 67.9%、62.3%,特异度为 94.9%、89.1%。IMA、S100B 联合检测的 AUC 为 0.942(95% CI:0.898 ~ 0.986),联合检测的特异度较 IMA、S100B 单独检测差异无统计学意义,而联合检测的敏感度明显高于 IMA、S100B 单独检测( $P < 0.01$ )。见表3、图1。

2.5 影响 aSAH 患者预后的多因素回归分析 以 aSAH 预后情况为因变量,不同预后患者存在明显差异的指标为自变量,进行多因素 Logistic 回归分析。结果示,脑室积血、Hunt-Hess 分级和 Fisher 分级高、血清 IMA 及 S100B 高水平是导致 aSAH 预后不良的独立危险因素( $P < 0.05, P < 0.01$ )。见表4。

表2 不同预后患者基础资料及血清 IMA、S100B 水平比较 例(%)

基础资料	预后不良 ( $n=53$ )	预后良好 ( $n=138$ )	$\chi^2/t$ 值	<i>P</i> 值
年龄(岁)			1.667	0.197
≤60岁	25(47.17)	51(36.96)		
>60岁	28(52.83)	87(63.04)		
性别			0.303	0.582
男	25(47.17)	59(42.75)		
女	28(52.83)	79(57.25)		
高血压史			0.582	0.445
是	29(54.72)	67(48.55)		
否	24(45.28)	71(51.45)		
糖尿病			1.690	0.194
是	9(16.98)	14(10.14)		
否	44(83.02)	124(89.86)		
动脉瘤部位			0.669	0.413
前循环	30(56.60)	87(63.04)		
后循环	23(43.40)	51(36.96)		
动脉瘤大小			0.889	0.346
<5 mm	24(45.28)	73(52.90)		
≥5 mm	29(54.72)	65(47.10)		
脑室积血			24.962	<0.001
是	31(58.49)	29(21.01)		
否	22(41.51)	109(78.99)		
Hunt-Hess 分级			19.281	<0.001
I ~ II级	18(33.96)	95(68.84)		
III ~ IV级	35(66.04)	43(31.16)		
Fisher 分级			10.937	0.001
I ~ II级	21(39.62)	91(65.94)		
III ~ IV级	32(60.38)	47(34.06)		
IMA(U/ml)	60.92 ± 8.77	48.91 ± 5.43	12.420	<0.001
S100B(ng/ml)	0.92 ± 0.22	0.65 ± 0.17	9.166	<0.001

表3 血清 IMA、S100B 检测对 aSAH 预后不良的预测价值

指标	临界值	敏感度 (%)	特异度 (%)	Youden 指数	AUC	95% CI
IMA	56.36 U/ml	67.9	94.9	0.629	0.838	0.765 ~ 0.911
S100B	0.84 ng/ml	62.3	89.1	0.514	0.821	0.751 ~ 0.890
联合检测		84.9	92.8	0.777	0.942	0.898 ~ 0.986

表4 影响 aSAH 患者预后的多因素回归分析

指标	$\beta$	SE	Wald	P 值	OR 值	95% CI
脑室积血	1.626	0.572	8.085	0.004	5.082	1.657 ~ 15.587
Hunt-Hess 分级	1.401	0.558	6.301	0.012	4.060	1.360 ~ 12.125
Fisher 分级	1.229	0.566	4.717	0.030	3.417	1.127 ~ 10.356
IMA	4.025	0.696	33.450	<0.001	55.959	14.307 ~ 218.871
S100B	2.486	0.591	17.704	<0.001	12.018	3.774 ~ 38.268

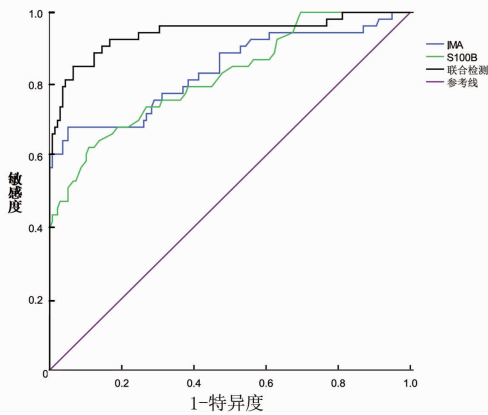


图1 血清 IMA、S100B 预测 aSAH 预后不良的 ROC 曲线

### 3 讨论

蛛网膜下腔出血(SAH)为神经科常见且严重的脑血管疾病,是因脑血管破裂,血液流入蛛网膜下腔所引起的临床综合征<sup>[9]</sup>。动脉瘤破裂是导致 SAH 的首要原因,80%左右的 SAH 患者是颅内动脉瘤破裂引起。颅内动脉瘤以动脉局限性异常扩张为主要表现,脑底动脉环和颈动脉虹吸部是动脉瘤的好发部位,动脉瘤血管壁变弱变薄,具有较高的破裂风险。aSAH 的发生不仅与颅内动脉平滑肌先天缺损有关,更会受创伤、炎症反应、动脉粥样硬化等后天因素的影响<sup>[10]</sup>。随着医疗技术的进步,aSAH 的治疗取得一定进展,但预后情况依然不理想<sup>[11]</sup>。相关报道显示,中国 aSAH 患者 28 d 内死亡率高达 16.9%,1 年内死亡率约为 24.6%,即使侥幸存活也会有 30% 左右的患者出现中重度残疾<sup>[12]</sup>。影像学检测是目前 aSAH 的病情评估的主要方法,虽然能准确判断病变部位和出血程度,但依然需要相关的生物学指标检测的补充<sup>[13-14]</sup>。筛选特异性生化标志物对全面了解颅脑损伤程度、评估患者预后具有重要意义。

IMA 是一种缺血、缺氧的敏感标志物,组织在缺

血状况下会产生大量自由基,清蛋白流经缺血组织时,在超氧自由基作用下发生结构改变,从而形成 IMA<sup>[15]</sup>。近年来,越来越多的研究发现,脑血管疾病急性期患者血清 IMA 水平会明显升高,血清 IMA 变化趋势与组织缺血情况密切相关<sup>[16]</sup>,IMA 对于评估脑缺血缺氧性损伤程度具有重要意义。本研究结果显示,aSAH 患者血清 IMA 水平与是否存在脑室积血以及 Hunt-Hess 分级、Fisher 分级程度有关,提示血清 IMA 水平可在一定程度上反映 aSAH 患者脑组织受损情况,血清 IMA 水平越高患者病情严重程度越重。aSAH 发生后颅内压升高、脑血流量降低,局部脑组织处于缺血低氧状况,从而诱发 IMA 的形成;另外,脑出血后红细胞分解,血红蛋白释放出血红素和大量铁离子,产生大量自由基,也会促进 IMA 的生成。

S100B 是脑组织中一种特异性蛋白质,主要存在于星形胶质细胞中,可用于中枢神经性疾病病情判断、疗效评估<sup>[17]</sup>。中枢神经发生损伤后,S100B 被大量释放进入脑脊液,又经不完整的血脑屏障释放到血液,使得血液中 S100B 水平升高,故而 S100B 是临床上判断脑损伤情况的重要实验室指标<sup>[18]</sup>。本研究结果显示,脑室积血和入院时 Hunt-Hess 分级高、Fisher 分级高的 aSAH 患者,其血清 S100B 水平也明显升高,说明血清 S100B 表达情况与 aSAH 患者病情存在密切关系。S100B 是脑损伤的敏感指标,脑室积血和 Hunt-Hess 分级高、Fisher 分级高患者出血情况严重,神经细胞大量变性、坏死,导致血中 S100B 蛋白水平升高。

另外本研究中,aSAH 预后不良患者血清 IMA、S100B 水平较预后良好患者明显升高,提示血清 IMA、S100B 水平的变化可能与 aSAH 预后存在一定关系。绘制 ROC 曲线分析显示,血清 IMA、S100B 对 aSAH 预后具有良好预测的价值,但单项检测的敏感度较低;血清 IMA 和 S100B 联合检测对于 aSAH 预后的预测敏感度较单独检测有明显提高,分析原因,可能 IMA、S100B 在 aSAH 病理过程中的作用机制有所不同,共同影响患者预后情况,同时检测血清 IMA、S100B 水平能够有效提高预后预测的准确性。Logistic 回归分析进一步显示,除脑室积血、入院时 Hunt-Hess 分级和 Fisher 分级高外,血清 IMA、S100B 高水平也是引起 aSAH 预后不良的危险因素,提示 IMA、S100B 在 aSAH 病理过程中发挥重要作用。

综上所述,aSAH 患者血清中 IMA、S100B 水平变化与病情严重程度存在一定关系,可作为临床上预测 aSAH 患者预后状况的参考标志物。

## 参考文献

- [1] Dey S, Kumar JK, Shukla D, et al. Neurological, neuropsychological, and functional outcome after good grade aneurysmal subarachnoid hemorrhage[J]. *Neurol India*, 2018, 66(6): 1713-1717.
- [2] 罗孝全, 唐辉, 李承科, 等. 盐酸法舒地尔联合马来酸桂哌齐特治疗动脉瘤性蛛网膜下腔出血术后脑血管痉挛的效果[J]. *中国医药导报*, 2018, 15(8): 76-79.
- [3] Linzey JR, Williamson C, Rajajee V, et al. Twenty-four-hour emergency intervention versus early intervention in aneurysmal subarachnoid hemorrhage[J]. *J Neurosurg*, 2018, 128(5): 1297-1303.
- [4] Spetzler RF, Zabramski JM, McDougall CG, et al. Analysis of saccular aneurysms in the barrow ruptured aneurysm trial[J]. *J Neurosurg*, 2018, 128(1): 120-125.
- [5] Zheng JF, Xu R, Liu GJ, et al. Effect of premonitory hypertension control on outcome of patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage[J]. *Acta Neurochir*, 2018, 160(12): 2401-2407.
- [6] Menon B, Ramalingam K, Krishna V. Study of ischemia modified albumin as a biomarker in acute ischaemic stroke[J]. *Ann Neurosci*, 2018, 25(4): 187-190.
- [7] Lai PMR, Du R. Association between S100B levels and long-term outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: systematic review and pooled analysis[J]. *PLoS One*, 2016, 11(3): e0151853.
- [8] 中华医学会神经病学分会, 中华医学会神经病学分会脑血管病学组, 中华医学会神经病学分会神经血管介入协作组. 中国蛛网膜下腔出血诊治指南 2019[J]. *中华神经科杂志*, 2019, 52(12): 1006-1021.
- [9] 杨华, 张爱华, 何强华, 等. NLR 值对动脉瘤性蛛网膜下腔出血患者近期预后的评估价值[J]. *中国临床研究*, 2020, 33(1): 55-58.
- [10] McDowell MM, Zhao Y, Kellner CP, et al. Demographic and clinical predictors of multiple intracranial aneurysms in patients with subarachnoid hemorrhage[J]. *J Neurosurg*, 2018, 128(4): 961-968.
- [11] Mejdoubi M, Schertz M, Zanolta S, et al. Transoceanic management and treatment of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a 10-year experience[J]. *Stroke*, 2018, 49(1): 127-132.
- [12] 孙锴, 王焱, 王大同, 等. Lp-PLA2, Hcy 表达水平与动脉瘤性蛛网膜下腔出血预后的关系[J]. *热带医学杂志*, 2019, 19(12): 1519-1523.
- [13] Petridis AK, Kamp MA, Cornelius JF, et al. Aneurysmal subarachnoid hemorrhage[J]. *Deutsches Arzteblatt Int*, 2017, 114(13): 226-236.
- [14] Kogan M, Morr S, Siddiqui AH. Serial magnetic resonance imaging findings in subarachnoid hemorrhage due to an initially angiographically occult type II spinal aneurysm: case report[J]. *Acta Bio-Med*, 2017, 88(1): 74-78.
- [15] Aytac Ates H, Yücetaş U, Erkan EK, et al. The predictive value of ischemia-modified albumin in renal ischemia-reperfusion injury[J]. *Urol Int*, 2019, 103(4): 473-481.
- [16] 陈华轩, 云德波, 邓学云, 等. 缺血修饰白蛋白评估动脉瘤性蛛网膜下腔出血患者迟发性脑缺血研究[J]. *国际神经病学神经外科学杂志*, 2018, 45(6): 597-599.
- [17] Chaudhry SR, Hafez A, Rezai Jahromi B, et al. Role of damage associated molecular pattern molecules (DAMPs) in aneurysmal subarachnoid hemorrhage (aSAH) [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(7): 2035.
- [18] Balança B, Ritzenthaler T, Gobert F, et al. Significance and diagnostic accuracy of early S100B serum concentration after aneurysmal subarachnoid hemorrhage[J]. *J Clin Med*, 2020, 9(6): E1746.
- 收稿日期: 2020-06-24 修回日期: 2020-08-02 编辑: 石嘉莹
- 
- (上接第 454 页)
- [15] Vester-Andersen MK, Mirsepasi-Lauridsen HC, Prosberg MV, et al. Increased abundance of proteobacteria in aggressive Crohn's disease seven years after diagnosis[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 13473.
- [16] Wang HP, Li YH, Feng X, et al. Dysfunctional gut microbiota and relative co-abundance network in infantile eczema[J]. *Gut Pathog*, 2016, 8(1): 1-6.
- [17] 张琳倩, 李小兵, 包云光. 腹型过敏性紫癜患儿急性期与恢复期肠道菌群变化的分析[J]. *中国微生态学杂志*, 2020, 32(2): 146-150, 155.
- [18] Oliphant K, Allen-Vercoe E. Macronutrient metabolism by the human gut microbiome: major fermentation by-products and their impact on host health[J]. *Microbiome*, 2019, 7(1): 91.
- [19] 周长帅, 郝斌. 肠道菌群与中枢神经系统发育及免疫相关研究进展[J]. *中国热带医学*, 2020, 20(4): 385-389.
- [20] 王燕, 贡丽雅, 王凤姣, 等. 益生菌联合肠内营养对结肠癌患者肠黏膜屏障功能及炎症反应的影响[J]. *中国医药导报*, 2019, 16(14): 101-103.
- [21] Jalali MM, Soleimani R, Alavi Foumani A, et al. Add-on probiotics in patients with persistent allergic rhinitis: a randomized crossover clinical trial[J]. *Laryngoscope*, 2019, 129(8): 1744-1750.
- [22] 王慧. 微生态制剂在儿童腹型过敏性紫癜中的应用研究[D]. 银川: 宁夏医科大学, 2019.
- [23] Andreassen M, Rudi K, Angell IL, et al. Allergen immunization induces major changes in microbiota composition and short-chain fatty acid production in different gut segments in a mouse model of lupine food allergy[J]. *Int Arch Allergy Immunol*, 2018, 177(4): 312-323.
- 收稿日期: 2020-07-01 修回日期: 2020-08-12 编辑: 石嘉莹