

S100B 蛋白、BDNF、IGF-1 在癫痫婴儿血清中的水平及临床意义

郝伟红, 姜红, 马慧平

邯郸市中心医院儿科, 河北 邯郸 056001

摘要: **目的** 通过检测 S100B 蛋白、脑源性神经营养因子(BDNF)、胰岛素样生长因子-1 (IGF-1)在癫痫婴儿血清中的水平,探讨其与婴儿癫痫发作的相关性。**方法** 选取 2012 年 1 月至 2016 年 12 月收治的 88 例发作性疾病婴儿为研究对象,按发作类型分为 48 例癫痫发作组及 40 例非癫痫性发作组。酶联免疫吸附测定(ELISA)法测定婴儿发作性表现后 4、24 h 血清 S100B 蛋白、BDNF、IGF-1 水平。另外选择 40 例同期体检健康婴儿作为对照。比较三组对象及癫痫发作患儿发作后不同时间(4、24 h)、不同发作持续时间(抽搐时间 > 5 min 21 例和抽搐时间 ≤ 5 min 27 例)、不同发作类型(全面性发作 22 例,局限性发作 26 例)血清 S100B 蛋白、BDNF、IGF-1 水平的差异,分析其与癫痫发作的相关性。**结果** 发作后 24 h 血清 S100B 蛋白、BDNF、IGF-1 水平比较,呈癫痫发作组 > 非癫痫发作组 > 对照组(P 均 < 0.01);癫痫组患儿发作后 24 h 血清三指标水平明显低于发作后 4 h(P 均 < 0.01)。抽搐时间 > 5 min 患儿血清 S100B 蛋白、BDNF、IGF-1 水平均高于抽搐时间 ≤ 5 min 患儿(P 均 < 0.01);血清 S100B 蛋白水平全面性发作患儿明显高于局限性发作患儿(P < 0.01),血清 BDNF、IGF-1 水平全面性发作与局限性发作患儿比较差异无统计学意义(P 均 > 0.05)。**结论** 血清 S100B 蛋白、BDNF、IGF-1 水平检测有助于癫痫发作的临床诊断,可作为癫痫患儿神经损伤程度评估的参考指标。

关键词: 发作性疾病; 癫痫; 非癫痫; S100B 蛋白; 脑源性神经营养因子; 胰岛素样生长因子-1

中图分类号: R 742.1 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2017)09-1186-04

Levels of serum S100B protein, BDNF and IGF-1 and clinical significance in infants with epilepsy

HAO Wei-hong, JIANG Hong, MA Hui-ping

Department of Pediatrics, Handan Central Hospital, Handan, Hebei 056001, China

Corresponding author: JIANG Hong, E-mail: mksddf123a@163.com

Abstract: Objective To detect the levels of serum S100B protein, brain derived neurotrophic factor (BDNF) and insulin-like growth factor-1 (IGF-1) and explore their associations with infantile seizures. **Methods** A total of 88 infants with paroxysmal diseases admitted from January 2012 to December 2016 were selected as research objects and were divided into epileptic seizure group ($n=48$) and 40 non-epileptic seizure group ($n=40$) according to seizure type. Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) method was used to detect serum S100B protein, BDNF and IGF-1 levels 4-, and 24- hours after seizure in paroxysmal diseases infants. Forty healthy infants were selected as control group. The levels of serum S100B protein, BDNF and IGF-1 in three groups and in epileptic seizure infants with deferent time after seizure (4 and 24 hours), different seizure duration (convulsionary time > 5 min, convulsionary time ≤ 5 min) and different seizure type (generalized seizure, focal seizure) were compared, and their associations with epileptic seizure were analyzed. **Results** The levels of serum S100B protein, BDNF and IGF-1 at 24 hours after seizure of paroxysmal diseases progressively decreased in the order of epileptic seizure group, non-epileptic seizure group, control group, and there were significant differences between any two groups (all $P < 0.01$). Levels of the three serum indexes at 24 hours after seizure were significantly lower than those at 4 hours after seizure in epileptic seizure group (all $P < 0.01$) and were significantly higher in epilepsy infants with convulsionary time more than 5 minutes than those in epilepsy infants with convulsionary time less than or equal to 5 minutes (all $P < 0.01$). Level of serum S100B protein in epilepsy infants with generalized seizure was significantly higher

than that in epilepsy infants with focal seizure ($P < 0.01$). There were no significant differences in levels of serum BDNF and IGF-1 between generalized seizure and focal seizure (all $P > 0.05$). **Conclusion** The levels of serum S100B protein, BDNF and IGF-1 contribute to the clinical diagnosis of epileptic seizure and can serve as reference indexes for the evaluation of nerve injury degree in infants with epilepsy.

Key words: Paroxysmal diseases; Epilepsy; Non-epilepsy; S100B protein; Brain derived neurotrophic factor; Insulin-like growth factor-1

癫痫作为常见的神经系统疾病,是儿童期第一位的脑部慢性病^[1-2],随着对小儿癫痫研究的不断深入,多数癫痫患儿经过抗癫痫治疗后可控制发作,但仍有部分发展为难治性癫痫^[3];婴幼儿反复癫痫发作影响了其正常发育,导致认知、智力、语言及运动功能不可逆转损伤,癫痫发作致脑损伤是癫痫频发及难治的原因,婴儿期癫痫发作的误诊率较高,寻找癫痫发作致脑损伤程度的特异性指标对于评估癫痫病情程度有重要作用^[4]。目前关于癫痫发作的相关机制尚未完全阐明,有研究指出脑源性神经营养因子(BDNF)参与创伤后癫痫发作^[5]。对于婴儿癫痫发作诊断的特异性指标研究较少,笔者前期研究结果显示,癫痫发作婴儿血清神经元特异性烯醇化酶(NSE)、BDNF水平明显升高,血清NSE在全面性发作婴儿中水平明显高于局限性发作婴儿,血清NSE、BDNF水平有助于癫痫发作的临床诊断^[6-7]。本研究通过检测S100B蛋白、BDNF、胰岛素样生长因子-1(IGF-1)在癫痫婴儿血清中的水平,探讨其与婴儿癫痫发作的相关性。

1 对象与方法

1.1 研究对象 选取2012年1月至2016年12月本院收治的88例发作性疾病婴儿为研究对象,其中男性58例,女性30例;年龄1~12个月;按照发作类型分为48例癫痫发作组及40例非癫痫性发作组。癫痫发作组男34例,女14例;年龄1~11个月;均排除脑外伤、脑肿瘤且符合癫痫诊断标准,均为癫痫首次发作;其中全面性发作22例,局限性发作26例;18例未经治疗,16例治疗效果良好,14例治疗效果不佳。非癫痫性发作组40例,男24例,女16例;年龄2.5~12个月;无脑部疾患且符合非癫痫性发作的诊断;其中婴儿早期良性肌阵挛12例,非癫痫性强直样发作12例,屏气发作4例,震颤5例,睡眠障碍4例,情感性交叉擦腿运动3例。排除标准:染色体异常、先天重大遗传性疾患,母孕期及出生史异常、围产期疾患,皮肤疾患,严重精神疾患,合并肿瘤及血液病患儿。另外选择40例本院儿保科同期体检健康婴儿作为对照组,男27例,女13例;年龄1.5~12个月;均

无抽搐或其他神经系统疾病史。受试者年龄、性别等一般资料差异无统计学意义(P 均 > 0.05),具有可比性。本研究通过医院伦理委员会批准,征得婴儿父母知情同意。

1.2 方法 88例发作性疾病婴儿均在发作性表现后4、24h采集静脉血2ml,对照组婴儿体检时采集静脉血,3500 r/min离心15min,分离血清,统一检测,采用酶联免疫吸附(ELISA)法检测血清S100B蛋白、BDNF、IGF-1水平,试剂盒由罗氏公司提供,严格按照试剂盒说明书操作。比较三组对象及癫痫发作患儿不同发作时间、不同发作持续时间(抽搐时间超过5min、抽搐时间5min以内27例)、不同发作类型(全面性发作、局限性发作)的血清S100B蛋白、BDNF、IGF-1水平的差异,分析其与癫痫发作的相关性。

1.3 统计学方法 采用SPSS 19.0统计软件进行数据分析。率的比较用 χ^2 检验;Kolmogorov-Smirnov行正态性检验,用 $\bar{x} \pm s$ 表示符合正态分布的计量资料,多组不同时间的比较采用重复测量多因素方差分析及多重比较的LSD- t 检验;两组资料比较采用成组 t 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 三组对象及癫痫发作组患儿发作后不同时间血清S100B蛋白、BDNF、IGF-1水平比较 发作性疾病两组患儿发作后24h血清S100B蛋白、BDNF、IGF-1水平与对照组比较,呈癫痫发作组 $>$ 非癫痫发作组 $>$ 对照组,两两比较差异均有统计学意义(P 均 < 0.01);癫痫发作组患儿发作后24h血清S100B蛋白、BDNF、IGF-1水平明显低于发作后4h(P 均 < 0.01)。见表1。

2.2 48例癫痫发作患儿不同发作持续时间、不同发作类型的血清S100B蛋白、BDNF、IGF-1水平比较 不同发作持续时间比较,发作后24h血清S100B蛋白、BDNF、IGF-1水平在抽搐时间 > 5 min患儿明显高于抽搐时间 ≤ 5 min患儿,差异有统计学意义(P 均 < 0.01)。血清S100B蛋白水平全面性发作患儿明显高于局限性发作患儿($P < 0.01$),血清BDNF、IGF-1水平全面性发作与局限性发作患儿比较差异无统

计学意义(P 均 >0.05)。见表 2。

表 1 各组血清 S100B 蛋白、BDNF、IGF-1 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	S100B 蛋白 (ng/L)	BDNF (ng/L)	IGF-1 (ng/ml)
癫痫发作组				
发作后 4 h	48	1 233.69 ± 208.47	1221.44 ± 209.07	29.92 ± 3.77
发作后 24 h	48	872.33 ± 154.36*	1093.73 ± 241.45*	26.46 ± 4.29*
非癫痫发作组				
发作后 24 h	40	316.77 ± 87.63 ^①	713.43 ± 121.05 ^①	19.51 ± 3.13 ^①
对照组	40	168.44 ± 45.16 ^{①②}	373.24 ± 91.11 ^{①②}	12.15 ± 3.22 ^{①②}
F 值		30.164	19.127	18.651
P 值		<0.01	<0.01	<0.01

注:与发作后 4 h 比较, * $P < 0.01$; 与癫痫发作组发作后 24 h 比较, ^① $P < 0.01$; 与非癫痫发作组发作后 24 h 比较, ^② $P < 0.01$ 。

表 2 48 例癫痫发作患儿不同发作持续时间、不同发作类型的血清 S100B 蛋白、BDNF、IGF-1 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

不同发作情况	例数	S100B 蛋白 (ng/L)	BDNF (ng/L)	IGF-1 (ng/ml)
抽搐时间				
≥5 min	21	1283.69 ± 245.64	1389.94 ± 211.65	28.64 ± 3.73
<5 min	27	552.38 ± 141.64	863.34 ± 164.05	24.76 ± 4.07
抽搐类型				
全身性	22	1206.60 ± 217.46	1089.47 ± 211.05	25.94 ± 3.22
局部性	26	589.48 ± 140.77	1097.33 ± 144.15	26.89 ± 4.03
t_1 值		16.705	13.154	5.271
P_1 值		<0.01	<0.01	<0.01
t_2 值		11.469	1.149	1.332
P_2 值		<0.01	>0.05	>0.05

注:1 为不同抽搐时间比较, 2 为不同抽搐类型比较。

3 讨论

癫痫为儿科常见神经系统疾病, 可见于各年龄段, 婴幼儿期及学龄前期发病率较高, 发作时间短、发作形式多样, 具有反复发作、突然发生等特点, 诊断癫痫发作的重要方法为长程脑电图检查, 有助于癫痫发作的分类。临床上癫痫诊断需依据精密脑电图检查结合详细病史资料, 由于婴儿神经系统发育不完善, 易出现非癫痫性发作, 容易造成误诊, 因此及时准确诊断及治疗癫痫婴儿十分重要。本研究探讨了血清 S100B 蛋白、BDNF、IGF-1 水平变化与婴儿癫痫发作的相关性, 以为临床癫痫婴儿诊断及治疗提供参考。

目前关于癫痫发作的病理机制尚未完全阐明, 癫痫发作时由于高强度放电导致脑组织缺氧损伤, S100B 蛋白、BDNF 主要集中于中枢神经系统^[8-9], BDNF 通过结合酪氨酸激酶 B (TrkB) 受体后改变突触前膜膜电位, 增强兴奋性递质作用, 癫痫患儿脑组织中 S100B 蛋白、BDNF 可部分通过血脑屏障, 通过检测外周血 S100B 蛋白、BDNF 水平可间接反映癫痫患儿脑组织中 S100B 蛋白、BDNF 表达情况, 评估癫痫患儿大脑兴奋性^[10-11]。IGF-1 参与中枢神经系统

发育和成熟过程, 维持和调节神经系统的增生、分化, IGF-1 水平降低导致神经元变性、脑发育不良等, 诱导癫痫发生, 可通过磷脂酰肌醇-3-激酶/蛋白激酶 B (PI3K/Akt) 信号转导途径促进细胞生存^[12-13]。有研究显示, 惊厥后 BDNF 水平与病变持续时间、病变脑区及患病年龄相关, S100B 蛋白可通过细胞炎性介质及调节细胞增殖分化等途径发挥细胞外信号调节功能^[14-16]。本研究结果显示, 血清 S100B 蛋白、BDNF、IGF-1 水平比较, 呈癫痫发作组 $>$ 非癫痫发作组 $>$ 对照组, 提示癫痫发作时引起脑组织 S100B 蛋白、BDNF、IGF-1 水平升高, 测定外周血 S100B 蛋白、BDNF、IGF-1 水平可作为评估癫痫患儿中枢神经系统损伤的参考指标。抽搐时间超过 5 min 患儿血清 S100B 蛋白、BDNF、IGF-1 水平高于抽搐时间 5 min 以内患儿, 提示 S100B 蛋白、BDNF、IGF-1 可作为神经细胞损伤的参考指标, 癫痫发作持续时间延长, 对脑组织损伤增加, 脑组织内 S100B 蛋白、BDNF、IGF-1 水平升高。血清 S100B 蛋白全面性发作患儿明显高于局限性发作患儿, 提示全身性发作对脑组织的损伤较局限性发作大, 可能与局限性发作患儿大脑仅有局部异常放电有关, 相对于全脑同步放电全身性发作, 局部性发作脑细胞缺血缺氧损伤较小。癫痫发作患儿发作后 24 h 血清 S100B 蛋白、BDNF、IGF-1 水平明显低于发作后 4 h, 提示癫痫发作后脑损伤恢复较快, 与癫痫突然发作、暂时脑干紊乱相符, 因此动态监测 S100B 蛋白、BDNF、IGF-1 水平变化, 可用来评估婴儿病情演变及预后情况。

综上所述, 血清 S100B 蛋白、BDNF、IGF-1 水平检测有助于癫痫发作的临床诊断, 可作为癫痫患儿神经损伤程度评估的参考指标。

参考文献

- [1] Klinger NV, Shah AK, Mittal S. Management of brain tumor-related epilepsy[J]. *Neurol India*, 2017, 65 (Supplement): S60 - S70.
- [2] Zhang ZB, Ji SM, Han Y, et al. Population pharmacokinetic models of lamotrigine in different age groups of Chinese children with epilepsy[J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2017, 73(4): 445 - 453.
- [3] Weston J, Bromley R, Jackson CF, et al. Monotherapy treatment of epilepsy in pregnancy: congenital malformation outcomes in the child[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2016, 11: CD010224.
- [4] Cooper SR, Jontes JD, Sotomayor M. Structural determinants of adhesion by Protocadherin-19 and implications for its role in epilepsy[J]. *Elife*, 2016, 5: e18529.
- [5] 阮学东, 叶飞, 邢海燕, 等. S100B 蛋白在癫痫患儿血清中的表达及其临床意义[J]. *中华全科医学*, 2014, 12(8): 1283 - 1285.

PCT、NT-pro-BNP 水平有利于患者预后评估。本研究结果脓毒症患者血浆 PCT、NT-pro-BNP 水平与 APACHE II 评分呈正相关,提示 PCT、NT-pro-BNP 检测有利于脓毒症病情诊断及预后评估。

综上所述,脓症患者血浆 PCT、NT-pro-BNP 水平与 APACHE II 评分密切相关,PCT、NT-pro-BNP 水平可在一定程度上反映脓症患者病情严重程度。

参考文献

[1] Li Y, Jin ZC, Cai Y, et al. Value of serum procalcitonin in evaluating the prognosis of sepsis in elderly patients with colorectal cancer undergoing emergency colorectal surgery [J]. *Indian J Surg*, 2013, 75 (2): 86-93.

[2] Garnacho-Montero J, Huici-Moreno MJ, Gutiérrez-Pizarra A, et al. Prognostic and diagnostic value of eosinopenia, C-reactive protein, procalcitonin, and circulating cell-free DNA in critically ill patients admitted with suspicion of sepsis [J]. *Crit Care*, 2014, 18 (3): R116.

[3] Enguix-Armada A, Escobar-Conesa R, García-De La Torre A, et al. Usefulness of several biomarkers in the management of septic patients: C-reactive protein, procalcitonin, presepsin and mid-regional pro-adrenomedullin [J]. *Clin Chem Lab Med*, 2016, 54 (1): 163.

[4] 陈炜, 赵磊, 牛素平, 等. 不同炎症因子对细菌性血流感染所致脓毒症患者的早期诊断价值 [J]. *中华危重病急救医学*, 2014, 26 (3): 165-170.

[5] 戴文利, 周青山, 胡浪, 等. 脓症患者血浆 PCT、NT-pro-BNP 与 cTnT 水平检测的临床意义 [J]. *中国感染控制杂志*, 2016, 15 (6): 412-416.

[6] 王海波, 徐丽娟, 李克鹏, 等. KDIGO 标准 APACHE II 与 SOFA 评

分对脓毒症急性肾损伤患者的预后评估 [J]. *中国急救医学*, 2013, 33 (6): 499-502.

[7] 薄禄龙, 卞金俊, 邓小明. 2016 年脓毒症最新定义与诊断标准: 回归本质重新出发 [J]. *中华麻醉学杂志*, 2016, 36 (3): 259.

[8] 韩悦, 李文雄, 郑悦, 等. 脓症患者血浆 N-末端脑钠肽前体的动态变化对预后的预测价值 [J]. *中国急救医学*, 2015, 35 (1): 15-19.

[9] 赵永祯, 李春盛. 生物标志物组合对急诊脓毒症和重度脓毒症患者的诊断价值 [J]. *中华危重病急救医学*, 2014, 26 (3): 153.

[10] 赵林岩, 朱丹丹, 李芳, 等. 脓症患者血 NT-pro-BNP 水平与 APACHE II 评分相关性研究 [J]. *中国当代医药*, 2014, 21 (24): 70-72.

[11] 雷艳, 罗玉珍, 赵英萍, 等. 氨基末端 B 型钠尿肽前体及肌钙蛋白 I 对脓毒症预后的预测价值 [J]. *中国当代医药*, 2014, 21 (14): 17-19, 23.

[12] 童静, 张明, 陈如杰, 等. 严重脓毒症心肌损伤患者血浆 Apelin 水平与 cTnI 相关性研究 [J]. *中华全科医学*, 2014, 12 (5): 691-693, 752.

[13] 黄新文, 王晋鹏, 李海林. 血清 C-反应蛋白与降钙素原水平对细菌性脓毒症的诊断价值 [J]. *中华医学杂志*, 2014, 94 (27): 2106.

[14] 刘宝华, 李海峰, 雷宇, 等. 动态监测降钙素原对 ICU 脓症患者抗菌药物使用的临床意义 [J]. *中华危重病急救医学*, 2013, 25 (11): 690-693.

[15] 孙胜男, 吕菁君, 魏捷. 脓症患者降钙素原浓度与病原学感染证据之间的相关性研究 [J]. *中华急诊医学杂志*, 2013, 22 (10): 1136-1141.

[16] 赵倩, 谢月群, 张涛, 等. 降钙素原对脓症患者病情及预后的临床价值 [J]. *中华急诊医学杂志*, 2016, 25 (7): 937-943.

收稿日期: 2017-01-22 编辑: 王国品

(上接第 1188 页)

[6] 郝伟红, 徐宝元, 王立华. 血清 NSE 及 BDNF 与婴儿癫痫发作、发展的关联 [J]. *成都医学院学报*, 2016, 11 (4): 466-468.

[7] 郝伟红, 任晋峰, 李晓燕, 等. 血清 NSE 及 BDNF 与婴儿癫痫发作的相关性研究 [J]. *检验医学与临床*, 2015, 12 (24): 3736.

[8] Laribi S, Kansao J, Borderie D, et al. S100B blood level measurement to exclude cerebral lesions after minor head injury: the multicenter STIC-S100 French study [J]. *Clin Chem Lab Med*, 2014, 52 (4): 527-536.

[9] White M, Foulis AK, Smith G, et al. The role of S100 staining in the pathological assessment of perineural invasion in rectal cancer [J]. *Colorectal Dis*, 2014, 16 (1): 71-72.

[10] Hao F, Jia LH, Li XW, et al. Garcinol upregulates GABAA and GAD65 expression, modulates BDNF-TrkB pathway to reduce seizures in Pentylentetrazole (PTZ)-induced epilepsy [J]. *Med Sci Monit*, 2016, 22: 4415-4425.

[11] Yang ZW, Wu F, Zhang SL. Effects of ganoderic acids on epileptiform discharge hippocampal neurons: insights from alterations of BDNF, TRPC3 and apoptosis [J]. *Pharmazie*, 2016, 71 (6): 340.

[12] Chen NC, Chuang YC, Huang CW, et al. Interictal serum brain-derived neurotrophic factor level reflects white matter integrity, epilepsy severity, and cognitive dysfunction in chronic temporal lobe epilepsy [J]. *Epilepsy Behav*, 2016, 59: 147-154.

[13] O'Riordan AM, McGrath N, Sharif F, et al. Expanding the clinical spectrum of chromosome 15q26 terminal deletions associated with IGF-1 resistance [J]. *Eur J Pediatr*, 2017, 176 (1): 137-142.

[14] Song Y, Pimentel C, Walters K, et al. Neuroprotective levels of IGF-1 exacerbate epileptogenesis after brain injury [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 32095.

[15] Jiang G, Wang W, Cao Q, et al. Insulin growth factor-1 (IGF-1) enhances hippocampal excitatory and seizure activity through IGF-1 receptor-mediated mechanisms in the epileptic brain [J]. *Clin Sci*, 2015, 129 (12): 1047-1060.

[16] Koo DL, Hwang KJ, Han SW, et al. Effect of oxcarbazepine on bone mineral density and biochemical markers of bone metabolism in patients with epilepsy [J]. *Epilepsy Res*, 2014, 108 (3): 442-447.

收稿日期: 2017-04-11 修回日期: 2017-05-31 编辑: 石嘉莹