

## 西安地区 0~12 岁健康儿童血清 S100 蛋白参考区间的建立\*

吴 爽<sup>1</sup>, 张书婉<sup>1</sup>, 张涛元<sup>2</sup>, 陈 露<sup>1</sup>, 曹三成<sup>1</sup>, 李 俏<sup>1</sup>

(1. 西安市儿童医院检验科, 西安 710003; 2. 日照心脏病医院, 山东日照 276800)

**摘要:**目的 建立西安地区 0~12 岁健康儿童血清 S100 蛋白的参考区间。方法 选择 2018 年 7 月 1 日起在西安市儿童医院儿保科健康体检的 125 例不同年龄、性别分布的健康儿童, 使用西安金磁纳米生物技术公司的磁定量免疫分析仪及其配套试剂测定血清 S100 蛋白水平。按照《中华人民共和国卫生行业标准 WST-402-2012》文件所规定的方法, 分析、建立并验证血清 S100 蛋白参考区间。结果 西安地区 0~12 岁儿童血清 S100 蛋白水平呈偏态分布; 不同性别间血清 S100 蛋白差异无统计学意义 ( $P>0.05$ ); 不同年龄分组间血清 S100 蛋白差异无统计学意义 ( $P>0.05$ ); 0~12 岁儿童血清 S100 蛋白参考区间为: 血清 S100  $\leq 270.375$  5 pg/ml。结论 实验室根据现有检测系统, 建立了西安地区 0~12 岁健康儿童的血清 S100 蛋白参考区间, 为临床疾病的诊断奠定了基础。

**关键词:** S100 蛋白; 儿童; 参考区间; 颅脑损伤

中图分类号: R446.11 文献标志码: A 文章编号: 1671-7414(2019)01-124-03

doi: 10.3969/j.issn.1671-7414.2019.01.032

## Establishment of Biology Reference Interval of Serum Protein S100 Level in Healthy Children between 0 and 12 Years Old in Xi'an

WU Shuang<sup>1</sup>, ZHANG Shu-wan<sup>1</sup>, ZHANG Tao-yuan<sup>2</sup>, CHEN Lu<sup>1</sup>, CAO San-cheng<sup>1</sup>, LI Qiao<sup>1</sup>

(1. Department of Clinical Laboratory, Xi'an Children's Hospital, Xi'an, 710003, China;

2. Rizhao Heart Hospital, Shandong Rizhao 276800, China)

**Abstract:** Objective To establish biology reference interval of serum protein S100 level in children between 0 and 12 years old in Xi'an. Methods Serum protein S100 level were detected in 125 children from 0~12 years by GoldMag Lateral Flow Immunoassay analysis system. The S100 protein reference interval was analyzed, established and validated in accordance with the methods specified in the "People's Republic of China Health Industry Standard WST-402-2012". Results Serum S100 protein levels in children aged 0~12 years in Xi'an were skewed. And without significant difference between different genders and ages ( $P>0.05$ ). The reference range of serum S100 protein in children aged 0~12 was S100  $\leq 270.375$  5 pg/ml. Conclusion Based on the existing detection system, the laboratory established a serum S100 protein reference interval for children aged 0~12 years, which laid the foundation for the diagnosis of clinical diseases.

**Keywords:** protein S100; children; biological reference interval; brain injury

S100 蛋白是一种酸性钙结合蛋白, 体内 96% 的 S100 蛋白存在于神经系统的雪旺氏细胞、星形胶质细胞及少突胶质细胞, 具有高度的中枢特异性, 因此血清 S100 蛋白水平升高, 能有效预示颅脑损伤、出血及缺血性脑卒中、黑色素瘤等<sup>[1]</sup>。血清 S100 蛋白参考区间对上述疾病的诊断疗效判断至关重要。目前国内外暂无统一的血清 S100 蛋白参考区间标准, 且大多数参考区间是以成人研究对象<sup>[2]</sup>。但由于儿童血脑屏障并未发育完整, 其血清 S100 蛋白水平较成人有明显差异<sup>[3]</sup>, 同时, 不同的检测系统对参考区间有着较大影响<sup>[4]</sup>。因此, 针对本实验室的检测系统, 建立西安地区 0~12 岁健康儿童的参考区间, 对提高诊断特异度和灵敏度有着

重要的作用。本研究根据《中华人民共和国卫生行业标准 WST-402-2012》文件中所规定的方法, 分析、建立并验证本地区 0~12 周岁健康儿童的血清 S100 蛋白参考区间<sup>[5]</sup>, 现报道如下:

### 1 材料与方法

1.1 研究对象 收集 2018 年 7 月 1 日起, 在西安市儿童医院儿保科进行常规体检的 0~12 岁健康儿童(男性 78 例, 女性 47 例)血清, 共 125 例。依据《中华人民共和国卫生行业标准 WST-402-2012》关于健康者的要求, 所有参与者无黄疸、自身免疫性疾病、肝肾功能不全、恶性黑色素瘤、中枢神经系统病变、体检结果异常、用药史等。

1.2 试剂与仪器 使用西安金磁纳米生物技术有

\* 基金项目: 西安市科技局项目(J201702019 II 热休克蛋白 HSP70 与 HBV PreS1 作用并介导 HBV 黏附入侵的相关研究)。

作者简介: 吴 爽(1990—), 女, 硕士, 初级检验师, 研究方向: HBV 黏附相关性研究, E-mail: 395480829@qq.com。

通讯作者: 李 俏(1988—), 女, 博士, 中级检验师, 研究方向: 病原微生物, E-mail: wschildren@163.com。

限公司的磁定量免疫分析仪及其配套的 S100 蛋白检测试剂盒、S100 蛋白质控卡,基于金磁微粒免疫层析法,严格按照标准操作程序,测定血清 S100 蛋白水平。

### 1.3 方法

1.3.1 检测系统性能验证:根据 CLSI-EP9-A2 文件要求,对分析系统的批内精密度、中间精密度、线性范围、分析灵敏度等进行验证,用于评价分析系统是否满足临床检测要求。

1.3.2 建立参考区间:①标本采集与检测:按照说明书要求,采集研究对象血清,用上述仪器及试剂进行检测;②离群值的剔除:采取 Dixon 法,判断离群值。D 为观测极值与下一观测值之间的差值,R 为包括极值在内的所有观测值的极差,若 D 大于或等于极差值的 1/3,则可判断为离群值;③分组:将纳入对象按照性别及年龄进行初步分组,采用统计学方法比较组间差异,若差异具有统计学意义,则在保证每组标本数为 120 例的条件下,重新计算参考区间;若差异无统计学意义,则无需重新计算参考区间;④参考区间的验证:选取并检测 2018 年 10 月在西安市儿童医院儿保科体检的健康儿童血清标本(符合相应的排除标准)共 20 例对参考区间进行验证,20 例测试对象的检测结果中,不超过 2 例数值位于参考区间之外,则参考区间适用。

1.4 统计学分析 采用 SPSS18 对所有数据进行分析处理。采用偏度和峰度法检测数据是否为正态分布,若为正态分布,选取  $\bar{x} \pm 1.96s$  计算其参考区间;若为非正态分布,则选取单侧的 95% 分位数作为其参考区间。Wilcoxon 秩和检验比较不同性别分组间有无统计学差异,以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。Keuskal-Wallis H 检验比较不同年龄分组间有无统计学差异, $P < 0.05$  为差异有统计学意义<sup>[5]</sup>。

## 2 结果

2.1 分析系统的性能验证 根据 CLSI-EP9-A2 文件要求,对分析系统的批内精密度、中间精密度、线性范围、检出限等进行验证,结果显示,其各项指标均符合厂家声明中给出的性能参数要求。

2.2 离群值的判断与剔除 125 例数据中,最大值为 590.92 pg/ml,则 D 为 109.3, R/3 为 146.47,因此剔除 509.92 pg/ml 这组数据。以此类推,共剔除 464.55, 465.32, 480.79 和 590.92 pg/ml 共四组数据,剩余 121 组有效数据被纳入。

2.3 血清中 S100 蛋白水平的数据分布分析 对所有数据进行分析,其偏度 g1 为 0.700, Sg1 为 0.220,峰度 g2 为 0.301, Sg2 为 0.437, U 检验显示  $U_1 > 2.58$ ,  $U_2 < 1.96$  ( $P < 0.01$ ,  $P > 0.05$ ),说

明血清 S100 蛋白浓度偏离正态分布。

2.4 S100 蛋白水平在不同性别分组间的数据分析 121 例健康儿童的血清 S100 蛋白水平见表 1。通过 Wilcoxon 秩和检验显示,不同性别之间,血清 S100 蛋白水平差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。

表 1 不同性别健康儿童血清 S100 蛋白水平统计学描述(pg/ml)

项目	女性(n=45)	男性(n=76)	全人群(n=121)
均数	172.986 0	170.810 5	171.619 6
标准差	43.022 58	46.171 71	44.857 39
最小值	104.24	100.00	100.00
第 25 百分位数	139.700 0	133.645 0	135.490 0
中位数	167.070 0	164.505 0	164.700 0
第 75 百分位数	203.625 0	197.720 0	200.995 0
最大值	270.46	326.59	326.59

2.5 S100 蛋白水平在不同年龄分组间的数据分析 见表 2。将 121 例健康儿童数据按年龄分为三组,Keuskal-Wallis H 检验显示,不同年龄组间数据差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。

表 2 不同年龄段健康儿童血清 S100 蛋白水平统计学描述(pg/ml)

项目	≤1岁(n=32)	1岁~3岁(n=31)	≥3岁(n=58)
均数	170.991 2	183.265 5	165.741 7
标准差	37.045 24	40.468 43	50.186 96
最小值	111.77	111.21	100.00
第 25 百分位数	145.745 0	154.610 0	120.592 5
中位数	161.395 0	182.110 0	154.535 0
第 75 百分位数	194.987 5	205.400 0	203.522 5
最大值	326.59	270.46	285.21

2.6 参考区间的确立 以非参数 95% 百分位数法计算血清 S100 蛋白的参考区间,0~12 岁儿童磁定量免疫层析法检测血清 S100 蛋白参考区间为  $S100 \leq 270.375 5$  pg/ml。

2.7 参考区间的验证 收集 2018 年 10 月在西安市儿童医院儿保科体检的健康儿童血清共 20 例,检测其血清 S100 蛋白水平,结果显示,19 例检测值均在此参考区间范围内,因此,本研究建立的参考区间适用于本地区儿童。

3 讨论 S100 蛋白主要分布于神经系统的雪旺氏细胞、星形胶质细胞、少突胶质细胞、黑色素瘤细胞及脂肪细胞中<sup>[6,7]</sup>。作为一种近年来新兴的脑特异性蛋白损伤标志物,S100 蛋白具有以下特征:①脑组织特异性高;②健康人群血清含量低且稳定;③S100 蛋白在脑损伤后具有良好的动态变化规律;④尿液、血清、脑脊液及羊膜液等均可用于检测,且性质稳定,不易降解<sup>[8]</sup>。因此,血清 S100 蛋

白检测被广泛应用于脑外伤、缺血性脑卒中、脑出血性疾病及中枢神经系统感染的诊断中<sup>[9]</sup>,同时S100的动态变化,对监测脑损伤的时间、范围和预后起到了较为重要的作用<sup>[10]</sup>。基于此,血清S100蛋白参考区间的确定显得尤为重要。

目前有研究显示,血清S100蛋白水平与年龄相关,是否与性别相关尚不确定,同时,其正常范围尚无统一数据<sup>[11]</sup>。STUDAHL等<sup>[12]</sup>研究发现,0~3岁正常婴幼儿血清S100蛋白浓度与年龄呈负相关,新生儿期最高,0~2岁逐渐下降,2~3岁趋于稳定,但并未发现与性别相关。Portela等<sup>[13]</sup>研究显示,新生儿血清S100浓度最高,随年龄增加而下降,20岁后趋于稳定。这些研究均与本实验的结果基本相符。本实验结果显示,西安地区0~12岁儿童S100蛋白水平为270.375 5 pg/ml,明显高于本实验所用的S100蛋白检测试剂盒说明书提供的成人参考区间(S100>100 pg/ml),大大降低了儿童颅脑损伤的误诊率,填补了本地区血清S100蛋白参考区间的空缺。但由于难以获取健康新生儿血液标本,因此本实验并未将新生儿纳入研究对象。

#### 参考文献:

- [1] DUARTE-ROJO A, RUIZ-MARGAIN A, MACIAS-RODRIGUEZ R U, et al. Clinical scenarios for the use of S100 $\beta$  as a marker of hepatic encephalopathy [J]. *World J Gastroenterol*, 2016, 22(17): 4397-4402.
- [2] PAPA L, MITTAL M K, RAMIREZ J, et al. In children and youth with mild and moderate traumatic brain injury, glial fibrillary acidic protein outperforms S100 $\beta$  in detecting traumatic intracranial lesions on computed tomography[J]. *Journal of Neurotrauma*, 2016, 33(1): 58-64.
- [3] LAPA A T, POSTAL M, SINICATO N A, et al. S100 $\beta$  is associated with cognitive impairment in childhood-onset systemic lupus erythematosus patients[J]. *Lupus*, 2017, 26(5): 478-483.
- [4] FANG Yuan, XIAO Shifu, ZHANG Shengyu, et al. Increased plasma S100 $\beta$  level in patients with major depressive disorder[J]. *CNS Neuroscience & Therapeutics*, 2016, 22(3): 248-250.
- [5] 李云飞, 王鲲, 黄继汉, 等. 中位数差值及置信区间的两种非参数计算方法及比较[J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2012, 17(7): 761-767.
- LI Yunfei, WANG Kun, HUANG Jihan, et al. Two non-parametric methods and its comparison for calculating median difference and its confidence interval [J]. *Chinese Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 2012, 17(7): 761-767.
- [6] URBANEJA RODRIGUEZ E, GARROTE MOLPECERES R, GONZÁLEZ GARCÍA H, et al. Response to serum S100 $\beta$  protein reference values in a paediatric population[J]. *Anales De Pediatría*, 2016, 84(5): 298-299.
- [7] XU Z, LIU Z, ZHANG Y, et al. S100 $\beta$  in newborns after C-section with general vs. epidural anesthesia: a prospective observational study[J]. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, 2018, 62(3): 293-303.
- [8] COSSAIS F, LEUSCHNER S, BARRENSCHEE M, et al. Persistent increased enteric glial expression of S100 $\beta$  is associated with low-grade inflammation in patients with diverticular disease[J]. *Journal of Clinical Gastroenterology*, 2018, Volume Publish Ahead of Print-Issue-p.
- [9] 彭琼玲, 余楠. S100B蛋白在儿童中枢神经系统感染疾病中的应用研究进展[J]. *中华儿科杂志*, 2015(5): 393-396.
- PENG Qionglin, YU Nan. Advances in the application of S100B protein in children with central nervous system infection[J]. *Chinese Journal of Pediatrics*, 2015(5): 393-396.
- [10] GOETTEL N, BURKHART C S, ROSSI A, et al. Associations between impaired cerebral blood flow autoregulation, cerebral oxygenation, and biomarkers of brain injury and postoperative cognitive dysfunction in elderly patients after major noncardiac surgery[J]. *Anesthesia & Analgesia*, 2017, 124(3): 934-942.
- [11] LIU Wei, HUO Xia, LIU Daichun, et al. S100 $\beta$  in heavy metal-related child attention-deficit hyperactivity disorder in an informal e-waste recycling area [J]. *Neurotoxicology*, 2014, 45: 185-191.
- [12] STUDAHL M, GUNTHER G, ROSENGREN L. Serum S-100 $\beta$  protein levels in patients with herpes simplex encephalitis and tick-borne encephalitis-a marker of CNS damage during the initial stage of disease[J]. *J Neurol*, 2009, 256(4): 586-590.
- [13] PETZOLD A, GROVES M, LEIS A A, et al. Neuronal and glial cerebrospinal fluid protein biomarkers are elevated after west nile virus infection[J]. *Muscle & Nerve*, 2010, 41(1): 42-49.

收稿日期: 2018-10-12

修回日期: 2018-11-14