

## S100B 蛋白在中枢神经系统疾病中的临床意义及研究进展

林玫君, 区铭乾, 孙芙蓉, 李敏华, 康晨瑶 综述 周海红 审校

广东医科大学附属第一医院神经内科, 广东 湛江 524000

**【摘要】** S100 钙结合蛋白 (S100B) 是主要由神经胶质细胞分泌的一种钙结合蛋白。它在各种体液(脑脊液, 外周血和脐带血, 尿液, 唾液, 羊水)中的含量被认为是多种疾病的生物标志物, 尤其是在急性脑损伤、神经退行性疾病、先天性/围产期疾病等疾病中, 而 S100B 的表达水平也是反馈疾病严重程度的重要标志。此外, S100B 蛋白不仅仅是一种生物学指标, 也可作为疾病的治疗靶标。本文就 S100B 近几年来与中枢神经系统疾病的相关研究进展做一综述。

**【关键词】** S100 钙结合蛋白 B; 生物学指标; 炎症反应; 神经系统疾病; 脑损伤; 治疗靶标

**【中图分类号】** R741 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003—6350(2020)06—0767—05

**Clinical significance and progress of S100B protein in central nervous system diseases.** LIN Mei-jun, OU Ming-qian, SUN Fu-rong, LI Min-hua, KANG Chen-yao, ZHOU Hai-hong. Department of Neurology, the Affiliated Hospital of Guangdong Medical University, Zhanjiang 524000, Guangdong, CHINA

**【Abstract】** S100 calcium-binding protein B (S100B) is a calcium-binding protein secreted primarily by glial cells. Its content in various body fluids (cerebrospinal fluid, peripheral blood and umbilical cord blood, urine, saliva and amniotic fluid) is considered as a biomarker of various diseases, especially in acute brain injury, neurodegenerative diseases, congenital/perinatal diseases, etc. The expression level of S100B is also an important indicator of the severity of diseases. In addition, S100B is not only a biological indicator, but also a therapeutic target for diseases. In this paper, the research progress of S100B and central nervous system diseases in recent years is reviewed.

**【Key words】** S100 calcium-binding protein B (S100B); Biological indicators; Inflammatory response; Nervous system disease; Brain injury; Therapeutic targets

S100 钙结合蛋白 (S100B) 是 20 世纪 60 年代发现的一种蛋白质, 其特征在于它能溶解于 100% 饱和硫酸铵饱和溶液中, 从而得以命名。通过使用色谱和电泳, S100B 可以在脑提取物中检测到, 但在非神经组织中则未发现, 因此其被认为在神经系统中具有特异性。目前, S100 蛋白家族包含 20 多个具有结构相似性的钙结合蛋白, 它们在不同组织中作为钙激活的开关起作用, 并调节其靶蛋白的活性。它们代表 EF 手蛋白质超家族中最大的亚组, 其特征是在钙离子 (EF-手基序) 周围形成一个保守的五边形排列的钙结合环。此外, S100 蛋白家族的某些成员结合锌和/或铜, 表明这些金属可能参与其生物活性的调节<sup>[1]</sup>。特别是 S100B, 是一种 9-14 kDa 过单体的酸性同型二聚体 (2 个亚基), 构成了最初从脑提取物中分离出的蛋白质片段的主体<sup>[2]</sup>。其分布已被广泛探究, 在神经系统中, S100B 已被证明集中在星形胶质细胞和其他神经胶质细胞中, 如少突胶质细胞、视网膜 Muller 细胞、肠胶质细胞等。据报道, S100B 也可位于特定的神经元亚种群<sup>[3]</sup>, 而且有研究表明 S100B 不限于神经组织<sup>[4]</sup>。

S100B 是一种钙敏感蛋白, 在细胞内调节多种活动, 传递第二信使信号, 与不同细胞类型的不同分子相互作用。尤其是 S100B 干预细胞增殖、存活和分化<sup>[5]</sup>, 参与细胞钙稳态和酶活性的调节<sup>[6-7]</sup>, 甚至与细胞骨架相互作用<sup>[8]</sup>。S100B 蛋白于 1970 年代后期首次在多发性硬化症 (multiple sclerosis, MS) 患者的脑脊液 (cerebrospinal fluid, CSF) 中检测到, 在急性期该蛋白水平升高, 而在静止期则呈现较低水平。因神经系统不同于其他疾病较难进行病理活检, 所以脑脊液或外周血 S100B 的表达程度逐渐被视为神经系统损伤的重要标志物。目前已发现在神经系统的各种病理状况下 S100B 均会增加<sup>[9]</sup>。其中包括急性脑损伤、神经退行性疾病、MS、先天性/围产期疾病、精神疾病。此外, S100B 作为生物标志物的研究逐渐扩展到脑脊液外的其他液体, 如外周血<sup>[10]</sup>、脐带血<sup>[11]</sup>、羊水<sup>[12]</sup>、尿液<sup>[13]</sup>和唾液<sup>[14]</sup>等, 所有结果都显示体液中含有可检测的 S100B。可见, S100B 是参与神经损伤过程的关键因素, 其在神经病理学中的应用也在逐步扩大, 本综述对此进行了探讨。

基金项目: 国家自然科学基金 (编号: 81501040)

通讯作者: 周海红, 副主任医师, E-mail: doctorzh1201@126.com

## 1 S100B 在神经系统的作用机制

最初,研究者认为 S100B 在体液中升高是其从受损细胞中泄漏的结果。然而,后续的研究表明细胞也会主动释放 S100B,尤其是在应激条件下<sup>[15]</sup>。除了基础的生物学功能外,S100B 也被证明通过晚期糖基化终产物受体(RAGE)途径激活星形胶质细胞中的许多细胞内级联反应,及其他促炎性细胞通路<sup>[16]</sup>,也可能与一系列病理状况有关,包括对神经损伤的神经炎症反应以及随之导致 RAGE 本身或趋化因子的上调<sup>[17]</sup>。另外有研究报道,在非神经实验系统(培养的成肌细胞)中,S100B 也显示与 bFGF/FGFR1 系统相互作用<sup>[18]</sup>。细胞外 S100B 的生物活性与其浓度密切相关。研究表明,在低浓度下 S100B 具有神经营养作用<sup>[19]</sup>,在高浓度下已显示出毒性以及促炎作用<sup>[20]</sup>。因此,S100B 在神经系统疾病中的双重作用亟待进一步探索。

## 2 S100B 与急性脑损伤

2.1 S100B 与缺血性脑卒中(cerebral ischemic stroke,CIS) CSF 和血液中的 S100B 水平目前被认为是由心血管疾病或创伤性损伤引起的急性脑损伤的可靠的生物标志物,同时也与疾病的预后密切相关<sup>[21]</sup>。在啮齿类动物缺血模型中,S100B 在受伤的组织以及梗塞周围区域过度表达<sup>[22]</sup>。此外,与永久性中脑动脉阻塞相比,Tg huS100B 小鼠(过表达 S100B 的转基因小鼠)表现出更大的梗死体积和更严重的神经功能缺损<sup>[23]</sup>。相反,使用金铜酸(ONO-2506)阻断星形胶质细胞中 S100B 合成的药理作用可以防止延迟性梗塞扩展,并改善神经功能缺损<sup>[24]</sup>。最近,已显示 siRNA (Small interfering RNA)干扰介导的 S100B 沉默可改善缺血性中风大鼠的神经功能恢复并抑制海马细胞凋亡<sup>[25]</sup>。这些研究表明了 S100B 或许是未来 CIS 患者潜在的治疗靶标之一。

2.2 S100B 与自发性脑出血(intracerebral hemorrhage,ICH) 有学者研究发现,ICH 患者病情轻重程度、死亡率和发病半年后的功能预后与其外周血 S100B 蛋白水平有关。S100B 水平的动态变化与死亡率密切相关,ICH 患者入院时、入院第一天和入院第二天的血清 S100B 水平可区分发病 6 个月后的存活者和非存活者。此外,研究发现了 S100B 水平与临床和断层扫描结果,严重程度得分和结果量表得分之间的相关性<sup>[26]</sup>。DELGADO 等<sup>[27]</sup>分析报告说 24 h 内较高水平的这种生物标志物与较大的血肿体积、早期神经功能恶化和较差的功能预后相关。在后来的病例对照研究中,HU 等<sup>[28]</sup>发现了 ICH 患者的 S100B 血清水平与血肿量、GCS 评分和死亡率之间的相关性。ALATAS 等<sup>[29]</sup>报道了 ICH 患者在第 0 天和第 5 天的外周血 S100B 蛋白水平比对照组显著上升,并且与 GCS 评分呈负相关,与美国国立卫生研究院卒中量表评分和出血量呈正相关,

同时报道了死亡患者的血清 S100B 水平明显高于幸存者,表明较高的血清 S100B 水平与更大的严重性血肿量和死亡率相关。

2.3 S100B 与颅脑外伤 创伤性脑损伤(Traumatic brain injury,TBI)是个不可忽视的公共健康问题,其通过原发性损伤及继发性损伤从而导致细胞死亡和神经功能障碍。有研究发现 TBI 后,血清 S100B 水平增加,并可用作损伤的生物标志物<sup>[30]</sup>。TBI (可控制的皮质撞击)的实验模型中,使用 S100B 基因敲除小鼠或 S100B 拮抗剂在受控的皮质撞击模型中检查了 S100B 抑制作用。两种干预措施均显著降低了 TBI 诱发的病变体积,改善了记忆功能,并减弱了小胶质细胞活化。S100B 拮抗剂还显著减少了感觉运动缺陷并改善了皮层中的神经元存活。但是,S100B 不会改变 BV2 细胞或脂多糖或干扰素 $\gamma$ 刺激的原代小胶质细胞培养物中的小胶质细胞活化。此外,邻近结扎试验不支持 TBI 后 S100B 和 AGER 在大脑中的直接相互作用。因此,仍需要进一步的研究阐明 TBI 后 S100B 介导的神经炎症作用的具体途径,但是研究结果强烈提示 S100B 参与 TBI 诱导的神经炎症、细胞损伤和神经功能障碍,表明它是 TBI 的潜在治疗靶标<sup>[31]</sup>。

## 3 S100B 与放射性脑损伤(radioactive brain injury,RBI)

放射治疗是头颈部肿瘤如脑胶质瘤、鼻咽癌等疾病的重要治疗方法之一。中枢神经系统或邻近器官病变放疗后经过一段潜伏期,产生神经系统损害的疾病,称为放射性脑损伤。既往主要依据临床表现和影像学检查结果对该类放射性脑损伤患者做出诊断,但多数患者至中晚期才出现明显的症状和体征。因此,寻找一种早期诊断 RBI 的指标,及早诊治,对改善患者生活质量和预后十分重要。研究发现 RBI 发病机制主要有以下几个方面<sup>[32-34]</sup>:(1)神经胶质细胞和神经元的直接损害;(2)血管内皮损伤导致大脑屏障改变;(3)机体的自身免疫反应,以前两者为多。实验发现,在颅内恶性肿瘤中,有经过放疗治疗的患者可出现血清 S100B 蛋白水平上升,并且升高水平与放疗疗程(剂量)、放疗方案、瘤周水肿程度和卡氏评分相关,因此血清 S100B 蛋白亦可作为诊断颅内恶性肿瘤放疗引起放射性脑损伤的较早指标<sup>[35-36]</sup>。但由于针对放射性脑损伤患者体液 S100B 蛋白水平的相关研究较少,还需要进一步证实。

## 4 S100B 与脑肿瘤/脑转移瘤

越来越多研究表明 S100B 在脑肿瘤及脑转移瘤方面具有诊断、治疗及预后等临床应用价值。在脑肿瘤中,有研究关于神经胶质瘤患者血清 S100B 水平升高的一些假设<sup>[37]</sup>:(1)增生的脑肿瘤可通过破坏细胞完整性破坏星形胶质细胞,导致 S100B 释放增加;(2)血

脑屏障破坏也会导致血清 S100B 水平升高;(3)开颅手术可能导致更高的 S100B 水平。

有研究表明, S100B 与 p53 蛋白的 c 末端结合, 而 p53 蛋白是重要的抑癌基因<sup>[38]</sup>。S100B 和 p53 的相互作用导致黑色素瘤, 肺癌和卵巢癌中 p53 介导的生长抑制和凋亡的抑制<sup>[4, 38-39]</sup>。在 YEN 等<sup>[40]</sup>研究中, S100B 治疗抑制了两个 p53 突变的乳腺癌细胞的迁移, 并且 S100B 高表达与良好的预后相关, 结果表明 S100B 具有防迁移作用。而 S100B 的表达也可作为乳腺癌转移的预测指标。总而言之, S100B 在脑肿瘤及脑转移瘤发生中的作用, 值得在将来临床疾病的治疗中进一步研究。

### 5 S100B 与中枢神经系统退行性病变

神经系统退行性变是神经系统的一大类疾病, 也是老年神经系统疾病的常见类型。该病的特征是神经元的退行性病变或凋亡。阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)和帕金森病(Parkinson's Disease, PD)是最常见的神经系统退行性疾病, 其他还包括运动神经病、额颞叶退行性病变等等。

AD 是最常见的进行性痴呆, 在 AD 反应性神经胶质增生过程释放的不同信号分子中, 有研究发现星形胶质细胞衍生的 S100B 蛋白在神经炎症中起关键作用, 并可作为神经炎症的标志之一<sup>[41]</sup>。MORI 等<sup>[42]</sup>将过表达人 S100B 的转基因小鼠(TghuS100B 小鼠)与 AD Tg2576 小鼠模型进行了杂交, 并检查了 AD 样病理。实验发现双基因 Tg2576-huS100B 小鼠的脑实质和脑血管 $\beta$ -淀粉样蛋白(A $\beta$ )沉积和(A $\beta$ )水平增加, 并且双转基因小鼠早在 7 至 9 个月大时就表现出增强的反应性星形细胞增多症和小胶质细胞增生, S100B 表达水平以及促炎因子的水平升高。此外, 有学者对轻度, 中度和重度 AD 患者血清 S100B 水平进行了评估, 发现 S100B 水平与临床痴呆评分量表(CDR 评分)呈正相关( $\rho=0.269, P=0.049$ ), 与简易智力状态检查量表(MMSE)评分呈负相关( $\rho=0.33, P=0.048$ )<sup>[43]</sup>。这些发现表明 S100B 在 AD 发生、发展过程中起重要作用。

PD 是最常见的运动障碍性疾病。在 PD 的发病机制中, 除了纹状体多巴胺能去神经支配或 6-羟基多巴胺的激活, 激活的促炎性星形胶质细胞也起着至关重要的作用, 还涉及 S100B 的过度生产和释放<sup>[44-45]</sup>。S100B 在 PD 患者和神经毒素 1-甲基-4-苯基-1,2,3,6-四氢吡啶(MPTP)处理的小鼠中的关键脑区域如黑质和纹状体中过表达<sup>[46]</sup>。此外, 据报道过表达 S100B 的转基因小鼠具有 PD 的特征, 例如运动协调障碍和分子的异常表达(包括多巴胺 D2 受体)。与经 MPTP 处理的野生型小鼠相比, 在 S100B 基因敲除小鼠中, MPTP 处理可减少多巴胺能神经元的丢失, 减少小胶质细胞增生, 降低 RAGE 和肿瘤坏死因子(TNF)的表

达<sup>[47]</sup>。这些发现证明了 S100B 在 PD 的病理生理中的作用, 并有可能成为潜在的治疗靶标。

神经炎症是肌萎缩性脊髓侧索硬化症(amyotrophic lateral sclerosis, ALS)的主要发病机制之一, 星形胶质细胞在这一过程中发挥重要作用。星形胶质细胞蛋白 S100B 可在病理状态下释放, 激活晚期糖基化终产物受体(RAGE)。在疾病过程中, S100B 受体 RAGE 似乎在星形胶质细胞中越来越多地表达, 这表明该细胞类型在 ALS 期间出现了 S100B 的自分泌途径。在 C6 大鼠星形胶质瘤细胞中, SOD1-G93A 的瞬时过表达诱导了 S100B 的过表达和释放, 而在 SOD1-G93A 小鼠的星形胶质细胞中, ALS 星形胶质细胞中胶质纤维酸性蛋白(GFAP)、TNF- $\alpha$ 、C-X-C 基序趋化因子(CXCL10)、趋化因子(C-C 基序)配体 6 (CCL6)的基因表达是增加的, 但 S100B 的沉默抑制了上述基因的表达。这一发现提示 S100B 可能影响突变型 SOD1 星形胶质细胞促炎表型的表达。该蛋白可能在 ALS 中发挥促炎作用<sup>[48]</sup>。

### 6 S100B 与精神病

双相情感障碍(bipolar disorder, BD)是一种神经精神疾病, 以反复发作的躁狂/轻躁狂为特征。多项研究已经观察到双相情感障碍患者的大脑形态异常, 并描述了情绪障碍患者外周 S100B 水平的变化, 提示该蛋白可能是 BD 中大脑损伤的一个标记。而 DA ROSA 等<sup>[49]</sup>的研究则进一步验证了 BD 患者的血清 S100B 浓度升高。有研究发现抑郁症患者血清 S100B 水平升高<sup>[50]</sup>, 而在抑郁症动物模型, 文拉法辛治疗(10 mg)可以改善抑郁症大鼠的抑郁样行为, 并减少海马中 S100B 蛋白及其 mRNA 的过表达<sup>[51]</sup>。此外, 神经炎症被认为是精神分裂症的主要发病机制, 具体而言, 中枢神经系统中炎症反应的增加能够激活小胶质细胞, 导致促炎性细胞因子的释放, 从而激活凋亡信号。未曾接受过药物治疗的精神分裂症初发性精神病患者的 S100B、RAGE 和 Fas Ligand 的水平显著高于同一药物治疗的精神分裂症患者<sup>[52]</sup>, 表明 S100B 参与精神分裂症的发生、发展过程, 其在精神分裂症的发病机制中有待进一步研究。而在慢性失眠症中, 有学者表明血清 S100B 浓度与匹兹堡睡眠质量指数表(PSQI)总分显示的失眠严重程度呈正相关, 与睡眠质量差呈正相关。暗示 S100B 可用于临床上区分重要的失眠症患者和健康的睡眠, 或评估治疗慢性失眠症的有效性<sup>[53]</sup>。S100B 在精神疾病的致病机制中具有多重作用, 但其确切性质仍然不清楚, 有待进一步研究发现。

### 7 结论

综上所述, S100B 在中枢神经系统疾病的发病机制、疾病严重程度预测和预后评估中的研究取得了一

定的进展,然而未来仍需要更多的临床研究去探索疾病中 S100B 的作用靶点与通路。此外,关于调控中枢神经系统中 S100B 的表达量,从而将其作为一种治疗工具来对抗明显的异质神经系统紊乱的研究也逐渐开展,因此,本文也为这种治疗靶点的开发提供对应的参考。

#### 参考文献

- [1] WANG Q, ALESHINTSEV A, BOLTON D, et al. Ca(II) and Zn(II) cooperate to modulate the structure and self-assembly of S100A12 [J]. *Biochemistry*, 2019, 58(17): 2269-2281.
- [2] GARCIA V, CHAZIN WJ, S proteins are a sub-family of EF-hand calcium binding proteins that form very similar unique-dimer-structures-although. a new approach to discovery of S100 protein heterodimers [J]. *FEBS J*, 2019, 286(10): 1838-1840.
- [3] DONATO R, CANNON BR, SORCI G, et al. Functions of S100 proteins [J]. *Curr Mol Med*, 2013, 13(1): 24-57.
- [4] PETERSSON S, SHUBBAR E, ENERBÄCK L, et al. Expression patterns of S100 proteins in melanocytes and melanocytic lesions [J]. *Send to Melanoma Res*, 2009, 19(4): 215-225.
- [5] LI D, LI K, CHEN G, et al. S100B suppresses the differentiation of C3H/10T1/2 murine embryonic mesenchymal cells into osteoblasts [J]. *Mol Med Rep*, 2016, 14(4): 3878-3886.
- [6] AGAM G, ALMOG O. Calbindin D28k and S100B have a similar interaction site with the lithium-inhibitable enzyme inositol monophosphatase-1: a new drug target site [J]. *J Med Chem*, 2015, 58(4): 2042-2044.
- [7] GÓGL G, ALEXA A, KISS B, et al. Structural basis of ribosomal S6 kinase 1 (RSK1) inhibition by S100B protein: modulation of the extracellular signal-regulated kinase (ERK) signaling cascade in a calcium-dependent way [J]. *J Biol Chem*, 2015, 291(1): 11.
- [8] PATHMANATHAN S, ELLIOTT SF, MCSWIGGEN S, et al. IQ motif selectivity in human IQGAP1: binding of myosin essential light chain and S100B [J]. *Mol Cell Biochem*, 2008, 318(1-2): 43-51.
- [9] YARDAN T, ERENLER AK, BAYDIN A, et al. Usefulness of S100B protein in neurological disorders [J]. *J Pak Med Assoc*, 2011, 61(3): 276-281.
- [10] KIR'IAKOV VA, OSHKODEROV OA, PAVLOVSKAIA NA, et al. [Influence of vibration on changes in S100B protein content of peripheral blood in miners] [J]. *Med Tr Prom Ekol*, 2014, (8): 26-29.
- [11] ZAIGHAM M, LUNDBERG F, OLOFSSON P, et al. Protein S100B in umbilical cord blood as a potential biomarker of hypoxic-ischemic encephalopathy in asphyxiated newborns [J]. *Early Hum Dev*, 2017, 112: 48-53.
- [12] LOUKOVAARA M, TERAMO K, ALFTHAN H, et al. Amniotic fluid S100B protein and erythropoietin in pregnancies at risk for fetal hypoxia [J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2009, 142(2): 115-118.
- [13] SANNIA A, RISSO FM, ZIMMERMANN LJ, et al. S100B urine concentrations in late preterm infants are gestational age and gender dependent [J]. *Clin Chim Acta*, 2013, 417: 31-34.
- [14] TRAXDORF M, WENDLER O, TZIRIDIS K, et al. S100B in serum and saliva: a valid invasive or non-invasive biomarker in obstructive sleep apnea? [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2016, 20(22): 4766-4774.
- [15] GERLACH R, DEMEL G, KÖNIG HG, et al. Active secretion of S100B from astrocytes during metabolic stress [J]. *Neuroscience*, 2006, 141(4): 1697-1701.
- [16] VILLARREAL A, SEOANE R, GONZÁLEZ-TORRES A, et al. S100B protein activates a RAGE-dependent autocrine loop in astrocytes: implications for its role in the propagation of reactive gliosis [J]. *J Neurochem*, 2014, 131(2): 190-205.
- [17] BIANCHI R, KASTRISIANAKI E, GIAMBANCO I, et al. S100B protein stimulates microglia migration via RAGE-dependent up-regulation of chemokine expression and release [J]. *J Biol Chem*, 2011, 286(9): 7214-7226.
- [18] Riuzzi F, Sorci G, Beccafico S, et al. S100B engages RAGE or bFGF/FGFR1 in myoblasts depending on its own concentration and myoblast density. Implications for muscle regeneration [J]. *PLoS One*, 2012, 7(1): e28700.
- [19] CLEMENTI ME, SAMPAOLESE B, GIARDINA B, et al. S100b induces expression of myoglobin in AP $\beta$  treated neuronal cells *in vitro*: a possible neuroprotective mechanism [J]. *Curr Aging Sci*, 2016, 9(4): 279-283.
- [20] NIVEN J, HOARE J, MCGOWAN D, et al. S100B Up-regulates macrophage production of IL1 $\beta$  and CCL22 and influences severity of retinal inflammation [J]. *PLoS One*, 2015, 10(7): e132688.
- [21] YE H, WANG L, YANG XK, et al. Serum S100B levels may be associated with cerebral infarction: a meta-analysis [J]. *J Neurol Sci*, 2015, 348(1-2): 81-88.
- [22] OHTANI R, TOMIMOTO H, WAKITA H, et al. Expression of S100 protein and protective effect of arundic acid on the rat brain in chronic cerebral hypoperfusion [J]. *Brain Res*, 2007, 1135(1): 195-200.
- [23] MORI T, TAN J, ARENDASH GW, et al. Overexpression of human S100B exacerbates brain damage and periinfarct gliosis after permanent focal ischemia [J]. *Stroke*, 2008, 39(7): 2114-2121.
- [24] ASANO T, MORI T, SHIMODA T, et al. Arundic acid (ONO-2506) ameliorates delayed ischemic brain damage by preventing astrocytic overproduction of S100B [J]. *Curr Drug Targets CNS Neurol Disord*, 2005, 4(2): 127-142.
- [25] ZHANG JH, LI JK, MA LL, et al. RNA interference-mediated silencing of S100B improves nerve function recovery and inhibits hippocampal cell apoptosis in rat models of ischemic stroke [J]. *J Cell Biochem*, 2018, 119(10): 8095-8111.
- [26] FERRETE-ARAUJO AM, RODRÍGUEZ-RODRÍGUEZ A, EGGA-GUERRERO JJ, et al. Brain injury biomarker behavior in spontaneous intracerebral hemorrhage [J]. *World Neurosurg*, 2019, 132: e496-e505.
- [27] DELGADO P, ALVAREZ-SABIN J, SANTAMARINA E, et al. Plasma S100B level after acute spontaneous intracerebral hemorrhage [J]. *Stroke*, 2006, 37(11): 2837-2839.
- [28] HU YY, DONG XQ, YU WH, et al. Change in plasma S100B level after acute spontaneous basal ganglia hemorrhage [J]. *Shock*, 2010, 33(2): 134-140.
- [29] ALATAS ÖD, GÜRGER M, ATEŞÇELİK M, et al. Neuron-specific enolase, S100 calcium-binding protein B, and heat shock protein 70 levels in patients with intracranial hemorrhage [J]. *Medicine*, 2015, 94(45): e2007.
- [30] THELIN E, AL-NIMER F, FROSTELL A, et al. A serum protein biomarker panel improves outcome prediction in human traumatic brain injury [J]. *J Neurotrauma*, 2019, 36(20): 2850-2862.
- [31] KABADI SV, STOICA BA, ZIMMER DB, et al. S100B inhibition reduces behavioral and pathologic changes in experimental traumat-

- ic brain injury [J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2015, 35(12): 2010-2020.
- [32] 陈泊霖, 孙熠, 梁宾, 等. 大鼠放射性脑损伤所致血脑屏障通透性改变与EBA及VEGF表达的相关性研究[J]. *天津医药*, 2016, 44(6): 691-693, 651.
- [33] KURITA H, KAWAHARA N, ASAI A, et al. Radiation-induced apoptosis of oligodendrocytes in the adult rat brain [J]. *Neurol Res*, 2001, 23(8): 869-874.
- [34] HOSKIN PJ, CROW J, FORD HT, et al. The influence of extent and local management on the outcome of radiotherapy for brain metastases [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1990, 19(1): 111-115.
- [35] 武思俊, 兰胜民, 杜丽莉, 等. 血清S-100B蛋白诊断颅内恶性肿瘤放疗引起放射性脑损伤的应用研究[J]. *中华放射肿瘤学杂志*, 2009, 18(4): 312-315.
- [36] 郭立兵, 宋维舒, 石卫民, 等. 血清S-100B蛋白在胶质细胞瘤放射性脑损伤评价中的应用[J]. *中国老年学杂志*, 2013, 33(3): 573-575.
- [37] HOLLA FK, POSTMA TJ, BLANKENSTEIN MA, et al. Prognostic value of the S100B protein in newly diagnosed and recurrent glioma patients: a serial analysis [J]. *J Neurooncol*, 2016, 129(3): 525-532.
- [38] LIN J, YANG Q, WILDER PT, et al. The calcium-binding protein S100B down-regulates p53 and apoptosis in malignant melanoma [J]. *J Biol Chem*, 2010, 285(35): 27487-27498.
- [39] CHEN L, HU X, WU H, et al. Over-expression of S100B protein as a serum marker of brain metastasis in non-small cell lung cancer and its prognostic value [J]. *Pathol Res Proct*, 2019, 215(3): 427-432.
- [40] YEN MC, HUANG YC, KAN JY, et al. S100B expression in breast cancer as a predictive marker for cancer metastasis [J]. *International journal of oncology*, 2018, 52(2): 433-440.
- [41] CIRILLO C, CAPOCCIA E, IUUVONE T, et al. S100B inhibitor pentamidine attenuates reactive gliosis and reduces neuronal loss in a mouse model of Alzheimer's disease [J]. *Biomed Res Int*, 2015, 2015: 508342.
- [42] MORI T, KOYAMA N, ARENDASH GW, et al. Overexpression of human S100B exacerbates cerebral amyloidosis and gliosis in the Tg2576 mouse model of Alzheimer's disease [J]. *Glia*, 2010, 58(3): 300-314.
- [43] CHAVES ML, CAMOZZATO AL, FERREIRA ED, et al. Serum levels of S100B and NSE proteins in Alzheimer's disease patients [J]. *J Neuroinflammation*, 2010, 7: 6.
- [44] MORALES I, SANCHEZ A, RODRIGUEZ-SABATE C, et al. The astrocytic response to the dopaminergic denervation of the striatum [J]. *J Neurochem*, 2016, 139(1): 81-95.
- [45] BATASSINI C, BROETTO N, TORTORELLI LS, et al. Striatal injury with 6-OHDA transiently increases cerebrospinal GFAP and S100B [J]. *Neural Plast*, 2015, 2015: 387028.
- [46] SATHE K, MAETZLER W, LANG JD, et al. S100B is increased in Parkinson's disease and ablation protects against MPTP-induced toxicity through the RAGE and TNF- $\alpha$  pathway [J]. *Brain*, 2012, 135(Pt 11): 3336-3347.
- [47] LIU J, WANG H, ZHANG L, et al. S100B transgenic mice develop features of Parkinson's disease [J]. *Arch Med Res*, 2011, 42(1): 1-7.
- [48] SERRANO A, DONNO C, GIANNETTI S, et al. The astrocytic S100B protein with its receptor RAGE is aberrantly expressed in SOD1 models, and its inhibition decreases the expression of proinflammatory genes [J]. *Mediators Inflamm*, 2017, 2017: 1626204.
- [49] DA-ROSA MI, SIMON C, GRANDE AJ, et al. Serum S100B in manic bipolar disorder patients: Systematic review and meta-analysis [J]. *J Affect Disord*, 2016, 206: 210-215.
- [50] POLYAKOVA M, SANDER C, ARELIN K, et al. First evidence for glial pathology in late life minor depression: S100B is increased in males with minor depression [J]. *Front Cell Neurosci*, 2015, 9: 406.
- [51] WANG CH, GU JY, ZHANG XL, et al. Venlafaxine ameliorates the depression-like behaviors and hippocampal S100B expression in a rat depression model [J]. *Behav Brain Funct*, 2016, 12(1): 34.
- [52] GERASIMOU C, TSOPORIS JN, SIAFAKAS N, et al. A longitudinal study of alterations of S100B, sRAGE and fas ligand in association to olanzapine medication in a sample of first episode patients with schizophrenia [J]. *CNS Neurol Disord Drug Targets*, 2018, 17(5): 383-388.
- [53] ZHANG P, TAN CW, CHEN GH, et al. Patients with chronic insomnia disorder have increased serum levels of neurofilaments, neuron-specific enolase and S100B: does organic brain damage exist? [J]. *Sleep Med*, 2018, 48: 163-171.

(收稿日期: 2019-10-31)