

论 著

脑机接口、神经调控及 AI 在神经系统疾病中的应用

脑损伤标志物钙结合蛋白 B 检测新方法的构建与验证：基于纳米光子异链芯片的深度学习定量框架读取与定量

王禹心, 刘佳雨, 苏世超, 程岗, 吕文英, 郭宝瑞, 郝方斌, 黑俊如, 何仁可, 张剑宁*

解放军总医院神经外科医学部, 北京 100853

[中图分类号] R741.05

[文献标志码] A

[DOI] 10.11855/j.issn.0577-7402.2647.2026.0323

[声明] 本文所有作者声明无利益冲突

[引用本文] 王禹心, 刘佳雨, 苏世超等. 脑损伤标志物钙结合蛋白 B 检测新方法的构建与验证: 基于纳米光子异链芯片的深度学习定量框架读取与定量[J]. 解放军医学杂志, DOI:10.11855/j.issn.0577-7402.2647.2026.0323.

[收稿日期] 2025-12-23

[录用日期] 2026-01-09

[上线日期] 2026-03-23

[摘要] **目的** 构建并验证一种基于纳米光子异链芯片与深度学习定量框架 ProSpect 的 S100 钙结合蛋白 B(S100B)检测新方法, 以实现该脑损伤生物标志物在 pg/ml 级别宽动态范围内的可靠定量。**方法** 采用基于聚苯乙烯/硒(PS/Se)纳米异链结构的纳米光子异链芯片检测重组 S100B 标准品(1 pg/ml~100 ng/ml), 以及于解放军总医院 2024 年 10 月 1 日—2025 年 10 月 1 日收集的 30 例创伤性脑损伤患者的血清、唾液样本, 获取高分辨率明场光学图像。构建用于读取上述芯片图像的深度学习定量框架 ProSpect, 该框架包含空间区域筛选与归一化(SPIN)、区域级浓度估计(DENS)、区域概率聚合与浓度协调(PACHER)及连续浓度推断(QUANT)4 个模块。SPIN 通过 Otsu 阈值分割、形态学处理及长宽比约束提取具有异链几何特征的高质量区域; DENS 基于 ResNet-50 对区域进行 6 档浓度分类; PACHER 在图像层面对区域概率进行软聚合; QUANT 在对数浓度空间内计算加权期望并经线性标定, 实现连续浓度估计。以标准品真实浓度和酶联免疫吸附试验(ELISA)结果为参照, 采用分类性能、F1 值、回归决定系数(R^2)、平均绝对误差等指标评价该框架的半定量分类及连续定量性能。**结果** 对于 S100B 标准品, 纳米光子异链芯片结合深度学习定量框架 ProSpect 在 6 个浓度档位的图像级分类准确率均超过 95%; 连续浓度预测值与真实浓度高度相关($R^2=0.9997$)。在多种临床人体样本中, 本方法与 ELISA 结果亦呈高度线性相关($R^2=0.9977$), 大部分样本位于 Bland-Altman 一致性限度范围内。有 3 例唾液样本低于 ELISA 检测下限(18.75 pg/ml)未检出, 但采用纳米光子异链芯片结合深度学习定量框架 ProSpect 仍可对其进行定量, 且精密度良好($CV<10\%$), 提示纳米光子异链芯片结合深度学习定量框架 ProSpect 具有较高的敏感度。**结论** 本研究构建的“纳米光子异链芯片+深度学习定量框架 ProSpect”一体化方法能够实现 S100B 的稳定半定量分类与连续浓度估计, 在宽动态范围内准确性良好, 并与 ELISA 结果一致, 为脑损伤标志物的快速检测提供了新策略。

[关键词] 纳米光子异链芯片; S100B 蛋白; 深度学习; 生物标志物; 创伤性脑损伤**Development and validation of a novel assay for the brain injury marker calbindin-B: a deep learning-based quantitative framework utilizing nanophotonic heterostructural chips for reading and quantification**

Wang Yu-Xin, Liu Jia-Yu, Su Shi-Chao, Cheng Gang, Lyu Wen-Ying, Guo Bao-Rui, Hao Fang-Bin, Hei Jun-Ru, He Ren-Ke, Zhang Jian-Ning*

Senior Department of Neurosurgery, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China

*Corresponding author, Email: jnzhang2018@163.com

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China(T2394483)

[Abstract] **Objective** To develop and validate a novel method for the detection of S100 calcium-binding protein B (S100B) based on a nanophotonic heterogeneous-chain chip and a deep learning-based quantitative framework named ProSpect, enabling

[基金项目] 国家自然科学基金(T2394483)

[作者简介] 王禹心, 医学硕士研究生, 主要从事颅脑创伤、脑科学和人工智能方面的研究

[通信作者] 张剑宁, E-mail: jnzhang2018@163.com

reliable quantification of this brain injury biomarker across a wide dynamic range at the pg/mL level. **Methods** The nanophotonic heterogeneous-chain chip, based on a polystyrene/selenium (PS/Se) nano-heterochain structure, was used to detect recombinant S100B standards (1 pg/ml to 100 ng/ml) and samples (serum and saliva) collected from 30 patients with traumatic brain injury (TBI) at the Chinese PLA General Hospital between October 1, 2024 and October 1, 2025 to acquire high-resolution bright-field optical images. The deep learning quantitative framework ProSpect was constructed to read the chip images. This framework comprises four modules: Spatial Patch screening and Normalization (SPIN), patch-level DENsity estimation (DENS), Patch probability Aggregation and Concentration Harmonization (PACHER), and continUous concentrATIOn inference (QUANT). The SPIN module extracts high-quality patches exhibiting heterogeneous-chain geometric features through Otsu threshold segmentation, morphological processing, and aspect ratio constraints. The DENS module performs 6-level concentration classification for patches based on ResNet-50. The PACHER module performs soft aggregation of patch probabilities at the image level. The QUANT module calculates the weighted expectation in the logarithmic concentration space, followed by linear calibration, to achieve continuous concentration estimation. Using the true concentrations of the standards and the results of enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) as references, the semi-quantitative classification and continuous quantitative performance of the framework were evaluated using metrics such as classification accuracy, F1-score, coefficient of determination (R^2) for regression, and mean absolute error. **Results** For the S100B standards, the image-level classification accuracy of this method (nanophotonic heterogeneous-chain chip integrated with the deep learning-based quantitative framework ProSpect) exceeded 95% across all six concentration levels. The predicted continuous concentrations were highly correlated with the true concentrations ($R^2=0.9997$). In various clinical human samples, the results of this method also showed a high linear correlation with ELISA results ($R^2=0.9977$), with most samples falling within the limits of agreement in Bland-Altman analysis. Three saliva samples below the lower limit of detection of ELISA (18.75 pg/ml) were not detected by ELISA, but this platform (nanophotonic heterogeneous-chain chip integrated with the deep learning-based quantitative framework ProSpect) could still quantify them with good precision ($CV<10\%$), indicating the high sensitivity of the nanophotonic heterogeneous-chain chip combined with the ProSpect framework. **Conclusion** The integrated "nanophotonic heterogeneous-chain chip + deep learning-based quantitative framework ProSpect" method constructed in this study enables stable semi-quantitative classification and continuous concentration estimation of S100B. It demonstrates good accuracy across a wide dynamic range and consistency with ELISA results, providing a new strategy for the rapid detection of brain injury biomarkers.

[Key words] nanophotonic heterostructural chip; S100B protein; deep learning; biomarker; traumatic brain injury

在创伤性脑损伤(trumatic brain injury, TBI)中,轻度颅脑损伤(mild traumatic brain injury, mTBI)占比>70%,虽然多数患者急性期症状较轻,但相当一部分病例可出现长期认知功能下降或情绪障碍,已成为全球公共卫生领域的重要负担^[1-2]。现有诊断策略中,CT、MRI等影像学手段对微结构损伤、血脑屏障早期破坏等改变不够敏感,而大部分血液生物标志物研究集中在伤后3~6 h,致使长期存在超早期(尤其是1 h内)的“诊断空窗期”。S100钙结合蛋白B(S100B)作为脑损伤潜在早期生物标志物^[3-4],现有检测方法如酶联免疫吸附试验(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)在敏感度、动态范围和床旁应用方面存在局限^[5-7]。纳米光子异链芯片技术为高敏感度检测提供了新途径^[8-10],结合深度学习定量框架的优势^[11-14],本研究旨在构建并评估深度学习定量框架ProSpect,实现S100B在纳米光子异链芯片图像上的可靠定量,为轻型颅脑损伤超早期诊断提供方法学支持^[15]。为此,本研究建立了一种基于纳米光子异链芯片成像的S100B连续定量检测方法,其核心为使用人工智能(artificial intelligence, AI)算法辅助图像分析(“纳米光子异链芯片+深度学习定量框架ProSpect”);利用标准品系统评价该方法的分

析性能,包括线性范围、检出限、精密度与回收率等关键指标;最后对mTBI等TBI患者的体液样本进行检验测试,并评价该方法与参考方法(ELISA法)的一致性,以及在低浓度区域的等效性或可替代性。

1 材料与方法

1.1 研究设计 本研究为新检测方法的分析性能评价与方法学比较研究。研究总体思路为:首先利用已知浓度的S100B标准品在纳米光子异链结构芯片上建立并标定图像信号与浓度之间的定量关系;其次在此基础上采用深度学习读图框架读取芯片图像,从而实现样本浓度的稳定、连续输出;随后在患者体液样本进行测试,以ELISA作为参考进行方法学比较,重点评价两种方法的相关性与一致性,从而分析新方法在低浓度区间的检测表现与可用性。

1.2 S100B标准品的建立与标定 使用重组人S100B蛋白标准品配制梯度浓度溶液,浓度为1 pg/ml~100 ng/ml,该浓度设定确保覆盖pg/ml级低浓度至ng/ml级高浓度;每个浓度进行20次重复测定,并在1个独立批次、3个不同检测日完成,以评估方法的线性范围、检出限(limit of detection, LOD)、精密度[以变异系数(CV)表示]及回收率等分析性能指标。标准

品检测数据用于深度学习模型训练、验证与最终标定(线性映射/回归校准)的建立。

1.3 TBI患者样本获取 临床样本来自解放军总医院神经外科医学部2024年10月1日—2025年10月1日收住院的TBI患者。纳入标准：(1)年龄18~70岁；(2)符合TBI诊断标准并完成必要的临床评估；(3)获取至少一种体液样本，即血清或唾液。排除标准：(1)合并严重全身感染、恶性肿瘤或严重肝肾功能不全等可能显著影响S100B水平的疾病；(2)近期行大型手术或存在其他急性应激事件；(3)样本量不足或样本溶血/污染严重影响检测。最终共纳入受试者30例，患者依据临床评估格拉斯哥昏迷评分(Glasgow coma scale, GCS)进行分层，包括mTBI、中度(moderate traumatic brain injury, modTBI)和重度(severe traumatic brain injury, sTBI)患者各10例，涵盖血清和唾液样本，最终获得血清15份、唾液15份。采样时间均予以记录，并以临床记录中可追溯的受伤时间或急诊分诊时间作为时间锚点；鉴于部分病例受伤时间难以精确至分钟量级，故本研究不对伤后0~60 min进行独立分层的统计比较，相关性分析以探索性描述为主。血清和唾液样本在收集后，均在4℃下，3000×g离心10 min，取上清液分装储存于-80℃；其中血清样本需额外在4℃凝固至少60 min。所有受试者均签署知情同意书，本研究获解放军总医院伦理委员会审批(S2023-192-01)，并遵循《赫尔辛基宣言》相关原则。

1.4 参考方法ELISA 采用商业化S100B ELISA试剂盒(Thermo Fisher, EEL045)作为参考方法，按说明书完成检测。试剂盒检测范围为31.25~2000.00 pg/ml，LOD为18.75pg/ml，用于临床样本的对照测定及方法学比较。

1.5 实验的质量控制 为降低测量偏倚，芯片检测/图像分析人员与ELISA检测人员相互独立，且在样本编号匿名化条件下对对方检测结果保持盲态；统计分析阶段在完成两种方法的结果汇总后再进行配对比较。标准品与临床样本检测均设置重复测定与批次/检测日控制，并对图像采集条件(如显微镜倍率、曝光、视野选择)进行统一，以保证不同批次数据的可比性。

1.6 深度学习的纳米光子异链芯片蛋白浓度定量方法的建立

1.6.1 纳米光子异链芯片平台与数据集 本研究所用的纳米光子异链芯片是基于液体限域自组装技术，在具有5 μm等间距微沟槽结构的硅基底上印刷形成500 nm聚苯乙烯(polystyrene, PS)纳米球规则链道，随后通过约250 nm硒纳米颗粒(selenium nanoparticles, SeNPs)构建PS@Se异质链道结构，图1展示了该芯片的示意图与检测对比图。芯片表面经羧基活化后偶联抗S100B单克隆抗体，封闭处理后用于样本检测，具体制备及功能化流程同前期报道^[8]。

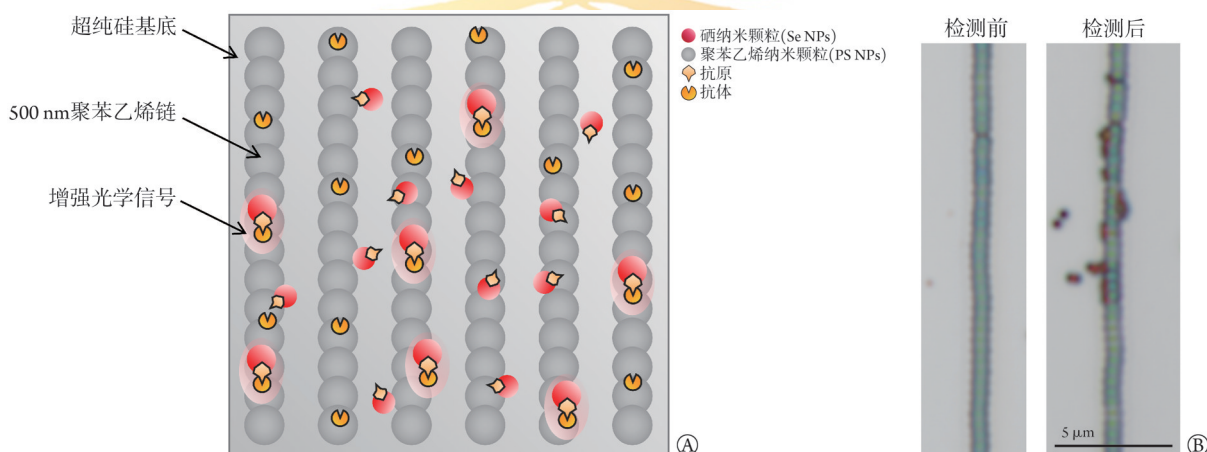


图1 纳米光子异链芯片(Biosensor)

Fig.1 Nanophotonic heterochain chip (Biosensor)

A. 纳米光子异链芯片结构示意图；B. 检测前后纳米链条的对比

用于人工智能模型训练和验证的数据集来源于上述标准品梯度溶液的芯片检测结果(浓度范围1 pg/ml~100 ng/ml)。每一浓度在多片芯片上重复检测并采集3~5个视野，最终获得580幅高分辨率明场光学图像，每幅图像仅对应其中一种已知的S100B浓度

水平。将全部图像按8:2比例随机划分为训练集和测试集，训练集用于模型构建和内部交叉验证，测试集用于独立性能评估，确保两部分之间无图像重叠，避免信息泄漏。

本研究使用临床样本用于验证平台在真实生物

基质中的性能,并与S100B ELISA试剂盒(Thermo Fisher, EEL045)进行对比分析,用于对新方法与成熟方法进行的外部一致性验证。

1.6.2 深度学习定量框架 ProSpect 的构建与评估 为全面评价深度学习定量框架 ProSpect(包含 SPIN、DENS、PACHER 及 QUANT 4 个模块)在半定量分类与连续定量两方面的性能,本研究采用分类和回归指标相结合的策略进行系统分析。在浓度档位分类任务中,于图像层面计算准确率、精确度、召回率和 F1 值等指标,通过比较预测类别与真实类别评估模型在不同阈值下的区分能力。在连续浓度估计任务中,以回归决定系数(coefficient of determination, R^2)作为主要评价指标,衡量预测值对真实浓度变异的解释程度,并辅以平均绝对误差(mean absolute error, MAE)和均方根误差(root mean square error, RMSE)描述误差分布特征,以实现对定量性能的全面评估。

1.6.2.1 深度学习定量框架 ProSpect 的构建 深度学习定量框架 ProSpect 面向纳米光子异链芯片图像的蛋白浓度估计,将整个推理过程划分为 4 个相互衔接的模块:空间区块筛选与归一化(spatial patch screening and normalization, SPIN)、区块级浓度估计(patch-level density estimation, DENS)、区块概率聚合与浓度协调(patch probability aggregation and concentration harmonization, PACHER)及连续浓度推断(continuous concentration quantification, QUANT)。SPIN 模块完成空间区块提取与归一化处理;DENS 模块在区块层面进行浓度分类;PACHER 模块对区块级概率输出进行图像级聚合;QUANT 模块则将离散类别概率转换为连续浓度估计值。该模块化设计既保留了纳米异链图像中的局部细节,又兼顾整体浓度的稳定推断,具有较好的可解释性和可扩展性。

1.6.2.2 图像采集与预处理(SPIN 模块) 芯片检测结束后,在明场显微镜下进行图像采集。采用 100 $\times$ 油镜(数值孔径 0.90)、卤素光源照明,使用专用软件以 tif 格式无压缩保存彩色图像,分辨率约为 6000 $\times$ 3984 像素,保证异链结构的几何形态和红色散射细节清晰可见。为了使后续浓度估计聚焦于具有生物学意义的异链区域,原始图像首先通过深度学习定量框架 ProSpect 中的 SPIN 模块进行结构化预处理。具体步骤如下。(1)阈值分割与二值化:基于最大类间方差原则,采用 Otsu 自适应阈值法对原始图像灰度空间进行全局阈值分割,自动确定前景(蛋白信号区域)与背景的最佳分割点,获得初始二值掩膜。(2)中值滤波与连通域分析:对二值图像进行 3 $\times$ 3 中值滤波以去除椒盐噪声,同时尽量保留边界完整性。随后进行连通域标记,识别所有候选目标区域。(3)

线性结构筛选:考虑到 S100B-SeNP 复合物主要沿 PS 异链呈细长线状分布,为保留具有代表性的链状结构,对每个连通域计算其长宽比(高度/宽度),仅保留长宽比大于预先设定下限的区域,将不符合该线性结构特征的小孤立噪声或块状区域剔除。(4)切块与区块筛选:在提取出的线性结构区域内,采用 128 $\times$ 128 像素的窗口进行无重叠滑动切块,得到候选图像块集合。为确保图像块以目标信号为主,计算每个图像块与二值掩膜的前景像素重叠比例,仅保留前景像素面积占比 $\geq 60\%$ 的图像块用于后续分析。经此筛选,最终获得一组富含蛋白沉积信号、背景干扰低的“有效图像块”,作为深度学习模型的输入。

选择 128 $\times$ 128 像素作为切块尺寸,主要基于以下考虑:该尺寸能在单块图像内涵盖足够长度的异链结构纹理及颜色梯度信息,同时避免因窗口过大而引入过多背景区域导致目标信号被稀释。此外,该尺寸与残差网(residual network, ResNet)等常用卷积神经网络(convolutional neural network, CNN)的输入尺度兼容,有利于网络训练的稳定性。将前景像素占比阈值设定为 60% 的依据来自预实验:在对比不同阈值(40%~80%)时发现,阈值过低会引入过多背景图像块,导致模型收敛速度减慢且低浓度样本的误判率增高;而阈值过高则会大幅减少可用图像块,加剧类别不平衡的问题。60% 的阈值能在有效提升信噪比与保留足够数量的有效训练样本之间取得较好平衡,故被确定为正式实验参数。

1.6.2.3 DENS 模块 区块级浓度识别:通过 SPIN 模块筛选后的区块集合被输入 DENS 模块进行局部浓度分类。DENS 模块采用经典残差卷积网络 ResNet-50 作为骨干网络,利用其在多层特征表示和梯度传播方面的优势,提高对细微光学差异的识别能力。每个输入区块在进入网络前进行零均值、单位方差归一化,以消除亮度差异带来的影响。ResNet-50 由多个残差块串联而成,每个残差块通过恒等映射与非线性变换并行路径实现输入与输出特征图的相加,以缓解深层网络的退化问题。网络末端通过全局平均池化层压缩空间维度,随后连接全连接层输出 6 维 logits 向量,对应 6 个预设浓度档位(1 pg/ml~100 ng/ml)。经 Softmax 函数归一化后得到每个区块属于各浓度类别的概率分布。

考虑到不同浓度档位样本数量存在不平衡,模型训练过程中引入焦点损失(focal loss)作为损失函数,通过对易分类样本降权、增强对难分类样本的关注,从而提高整体识别性能。同时采用类别平衡权重对各档位进行加权,以减轻高浓度或低浓度样本占比差异对模型学习的影响。网络优化采用随机

梯度下降(stochastic gradient descent, SGD)算法, 动量设为0.9, 初始学习率为0.01, 并使用余弦退火策略逐步降低学习率, 批大小(batch size)设为32。

1.6.2.4 PACHER 模块 区块聚合与图像级预测 由于单幅芯片图像通常包含多个空间上非均一的区块, 仅依赖少数局部高置信区域可能导致整体浓度判断偏差。PACHER模块通过对同一图像所有区块的概率分布进行软聚合, 获得图像级的浓度分类结果。具体而言, 设某幅图像被分割为(N)个有效区块, 每个区块经DENS模块输出一组6维概率向量。PACHER对所有区块在类别维度上进行算术平均, 得到该图像的整体概率向量, 即每个浓度档位在全图范围内的平均预测概率。随后, 以最大概率对应的类别作为该图像的半定量浓度结果。

这种基于概率平均的软聚合策略, 相较于简单的多数投票或单区块决策, 更能反映全局证据的综合趋势, 减弱局部异常或噪声的干扰。同时, 保留的完整概率向量也为QUANT模块进行连续浓度估计提供了基础, 使估计值能够体现模型对不同档位的不确定性权衡。

本研究在PACHER模块中采用补丁级概率的算术平均进行软聚合。其原因在于: 首先, 纳米光子异链芯片图像中存在空间异质性与背景扰动, 若引入额外加权(如按亮度、面积或置信度)将增加超参数与数据依赖性, 可能在有限样本条件下导致过拟合并降低跨视野/批次的稳健性; 其次, DENS输出的softmax概率本身可视为对各浓度档位的后验估计, 算术平均相当于对多补丁证据进行一致性累积, 具有良好的可解释性。此外, 预实验亦尝试了置信度加权、前景面积加权等策略, 相较算术平均未获得稳定增益, 且在低浓度端更易受局部异常补丁影响, 因此最终采用算术平均作为默认聚合方式。

1.6.2.5 QUANT 模块 对于临床应用而言, 仅给出离散浓度档位尚难以满足剂量反应关系分析和疗效监测等需求, 因而需要在分类基础上进一步实现连续浓度推断。QUANT模块在对数浓度空间中构建类概率的加权期望, 将离散类别信息平滑映射为连续浓度。该加权期望在模型内部可视为对浓度的连续表征, 即连续浓度表征值, 它作为实际浓度的中间表示, 可通过线性标定映射为最终的连续浓度输出。

首先, 根据6个预设浓度档位构建对应的对数权重向量(例如以 $\log_{10}$ 转换), 将每一类的物理浓度映射到对数坐标。然后, 将PACHER输出的图像级概率向量与该权重向量进行加权求和, 得到该图像的期望对数浓度。为适应具体芯片平台与光学响应特性, 利用验证集拟合尺度系数, 对期望对数浓度进行线性校正后再指数还原至实际浓度空间。在部

分实现中, 还可进一步对各区块估计的浓度强度进行平均, 以增强对空间异质性的鲁棒性。最终获得的连续浓度估计值可与标准品或ELISA的定量结果进行拟合及比较, 从而验证整个框架在定量层面的准确性与稳定性。

1.6.2.6 模型训练与验证 全部深度学习实验基于PyTorch 1.13 框架实现, 运行于配备NVIDIA A100 GPU的高性能计算平台。对纳米光子异链芯片蛋白成像数据集按8:2划分为训练集和测试集, 确保不同子集中图像互不重叠。训练阶段仅使用训练集进行参数更新, 同时从训练集中划分出一部分作为内部验证集以监控过拟合。预处理阶段对所有图像统一采用Otsu阈值、3×3中值滤波和长宽比筛选, 区块大小固定为128×128像素, 前景占比阈值设为60%。DENS模块采用上述超参数设置进行端到端训练, PACHER和QUANT模块在训练结束后基于DENS输出的概率分布进行参数标定和线性拟合。

1.7 统计学处理 采用GraphPad Prism 9.0和IBM SPSS Statistics 26.0软件完成统计分析及可视化。计量资料均呈正态分布, 以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 对于按GCS分组的S100B浓度比较采用单因素方差分析, 进一步两两比较采用Tukey法。采用Pearson相关分析评估与ELISA传统方法的一致性, 采用Bland-Altman分析评估一致性。所有检验均为双侧检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 纳米光子异链芯片结合深度学习定量框架 ProSpect 的构建与性能验证 在不同浓度重组S100B标准品作用下, 芯片在明场显微镜红色通道的散射强度随浓度升高逐渐增强, 低浓度时信号以稀疏、细弱的线状高亮区域为主, 高浓度时则呈现连续、致密的红色异链带状结构。将红色通道平均灰度值与S100B浓度(对数转换后)进行拟合, 可见在1 pg/ml~100 ng/ml内呈良好的单调增加关系, 线性相关系数接近1.0。

芯片不同批次、不同样本的信号均表现出高度一致性, 信号稳定性良好。其中, 采用浓度为1 pg/ml~100 ng/ml的S100B标准蛋白(设置6个数量级, 每个数量级20个重复样本, 共120个样本)的检测结果, 线性相关性分析结果显示本平台检测准确性较高($R^2=0.9997$, 图2A)。在人体样本一致性验证中, 深度学习定量框架ProSpect输出的S100B浓度与ELISA结果呈高度线性相关。图2B展示了从临床收集的30例TBI患者样本(包括轻、中、重度患者, 涵盖血清和唾液样本)与ELISA试剂盒的双重检测结果, 由于其中3例样本的S100B浓度低于ELISA检测

下限(18.75 pg/ml)而未获 ELISA 定量值, 但本平台仍可对其进行定量, 一定程度显示了本平台在低浓度区域具有性能优势; 同时, 此 3 例样本不参与相关性分析, 对剩余 27 例样本中采用两种方法获得的定量结果进行线性回归分析, 结果显示 $R^2=0.9977$ 。

Bland-Altman 分析结果显示, 血清样本中本方法与 ELISA 在血清样本中存在一定负向系统偏倚(平均偏差 -37.80 pg/ml), 95% 一致性界限为 -140.00~

64.40 pg/ml, 绝大多数数据点位于一致性界限内(图 2C); 差值在低浓度区间相对收敛, 而在高浓度端离散度增加, 提示可能存在浓度相关的比例误差或基质效应。如前文所述, 3 例唾液样本因未获取 ELISA 定量值, 故不纳入本次分析; 在其余 27 例唾液样本中亦观察到负向偏倚(平均偏差 -58.82 pg/ml), 95% 一致性界限为 -217.10~99.43 pg/ml, 绝大多数点位于一致性界限内(图 2D)。

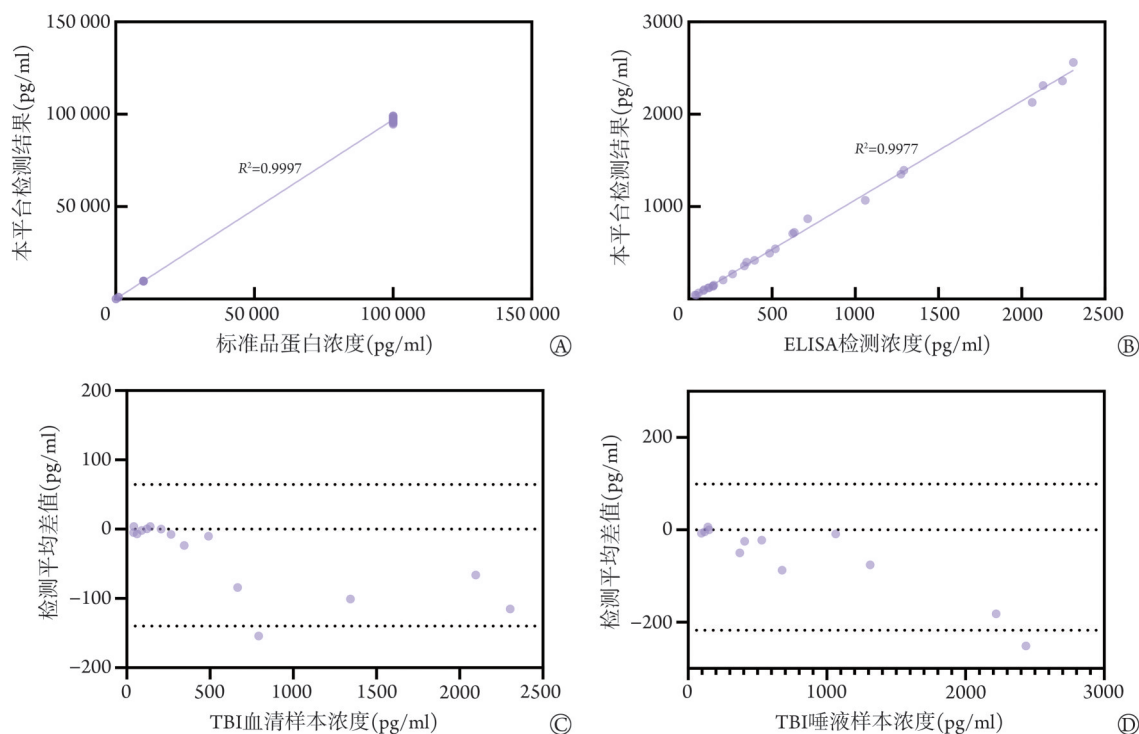


图2 纳米光子异链芯片检测性能验证

Fig.2 Validation of detection performance for the nanophotonic heterochain chip

A. 标准品线性相关性分析; B. 新方法与 ELISA 法在所有样本中检测结果的相关性分析; C. 临床血清样本与 ELISA 法的 Bland-Altman 一致性分析; D. 临床唾液样本与 ELISA 法的 Bland-Altman 一致性分析。本研究共纳入 30 例创伤性脑损伤患者的体液样本, 其中有 3 例唾液样本的 S100B 浓度低于 ELISA 试剂盒的检测下限(18.75 pg/ml), 未获 ELISA 定量值, 故未纳入 B 和 D 项分析, B 和 D 项分析各包含 27 例样本。ELISA. 酶联免疫吸附试验

2.2 深度学习的纳米光子异链芯片蛋白浓度定量方法在多种临床样本中的初步应用与 ELISA 法的一致性评估 在标准品实验基础上, 本研究选取一定数量的人体血清及唾液样本进行检测, 以评估深度学习定量框架 ProSpect 在真实生物基质中的适用性。结果显示, 经简单离心和稀释处理后, 不同基质在芯片上的异链成像形态略有差异, 但整体光学特征仍可被 SPIN 模块有效识别。

将 ProSpect 输出的 S100B 浓度与 ELISA 试剂盒结果进行比较, 线性回归分析显示两者之间具有较高的相关性($R^2=0.9977$, 图 2), 大部分样本点均落在 Bland-Altman 分析的一致性限度范围内。表 1 比较了本检测平台纳米光子异链芯片(Biosensor)与传统 ELISA 法检测平台的性能, 其中 ELISA 法检测参数参

考试剂盒说明书, 实际样本中以 ELISA 法的浓度为基准计算回收率。在表 2 列出的 6 大浓度档位的图像级半定量分类性能指标中, 本模型在各浓度水平均保持较高的精度($F1>0.93$)。在唾液样本中, 有 3 例为低于 ELISA 检测下限(18.75 pg/ml)而未检出的样本, 但本平台仍可对其进行定量, 回收率为 101.78%~107.09%, CV 均低于 10%, 组内血清与唾液样本的 S100B 浓度分布一致, 验证了本平台在非侵入性检测中的可靠性。对血清和唾液样本的检测结果进行详细分析显示, 在 15 例血清样本中, 本平台与 ELISA 法的检测结果具有良好可比性; 在 15 例唾液样本中, 有 3 例样本因浓度低于 ELISA 检测下限而未获定量结果, 但本平台仍可检出, 其余样本均具有良好可比性提示纳米光子异链芯片结合 AI 算法具

有较高的敏感度。分层统计分析显示，在血清中sTBI组的S100B浓度明显高于modTBI组及mTBI组($P<0.05$)；在唾液中sTBI组的S100B浓度同样明显高于modTBI组及mTBI组($P<0.05$)(图3)。对不同严重程度TBI患者样本的分析进一步量化了这一趋势。其中，在血清样本中，mTBI组、modTBI组和sTBI组的S100B浓度分别为(72.04 ± 3.84) pg/ml、(426.36 ± 22.95) pg/ml和(1359.60 ± 108.92) pg/ml；在唾液样本中，上述三组对应的S100B浓度分别为(56.00 ± 7.90) pg/ml、(368.78 ± 21.34) pg/ml和(1542.08 ± 74.69) pg/ml。同时，三组患者的GCS评分分别为15.0分、10.3分和7.1分。上述结果提示无论是血清还是唾液，S100B浓度均随TBI严重程度增加而明显升高，并与GCS评分呈负相关。

表1 本检测平台与ELISA的性能比较
Tab.1 Performance comparison between our detection platform and ELISA

检测场景	回收率 (%)	CV (%)	检测上下限 (pg/ml)
Thermo Fisher Human S100B ELISA	86~98	4.95	18.75~2000
Biosensor+S100B 标品蛋白			1~100 000
总体(平均值)	98.39	5.88	
100 ng/ml数量级	97.10	1.47	
10 ng/ml数量级	97.90	2.00	
1 ng/ml数量级	97.88	3.49	
100 pg/ml数量级	97.13	8.71	
10 pg/ml数量级	97.80	9.65	
1 pg/ml数量级	102.50	9.95	
Biosensor+真实人类样本			1~100 000
mTBI患者血清	103.56	8.62	
mTBI患者唾液	101.78	8.53	
modTBI患者血清	106.16	8.74	
modTBI患者唾液	107.09	6.13	
sTBI患者血清	105.89	4.85	
sTBI患者唾液	106.49	3.51	

CV. 变异系数；S100B. S100 钙结合蛋白 B；ELISA. 酶联免疫吸附试验；mTBI. 轻度创伤性脑损伤；modTBI. 中度创伤性脑损伤；sTBI. 重度创伤性脑损伤；Biosensor. 本检测平台纳米光子异链芯片

2.3 低浓度区及唾液样本检测亮点 在唾液样本中，有 3 例样本的 ELISA 结果低于试剂盒检出限($LOD=18.75$ pg/ml)，ELISA 未能给出可用于方法学比较的定量结果。针对上述低浓度关键样本，本研究进一步对同一样本进行了 5 次独立技术重复检测(对同一样本分别在 5 片独立芯片上完成上样与检测，每片芯片独立采集图像并执行完整算法流程得到一次定量输出)，以评估本平台在低浓度区间的重

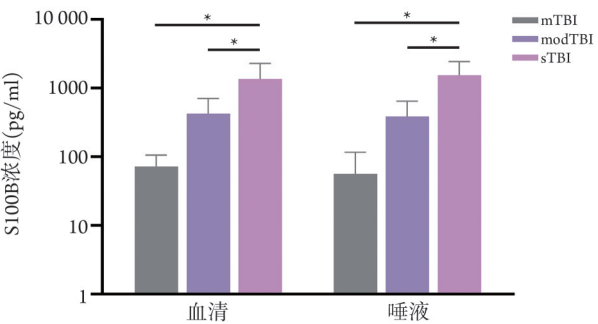


图3 多种临床样本S100B检测结果与统计分析($n=5$)
Fig. 3 Detection results and statistical analysis for S100B in various clinical samples ($n=5$)

血清和唾液样本各亚组S100B蛋白浓度的比较；* $P<0.05$ 。mTBI. 轻度创伤性脑损伤；modTBI. 中度创伤性脑损伤；sTBI. 重度创伤性脑损伤

复性与读数稳定性。结果显示，3 例样本的 CV 均控制在 7% 以内(分别为 4.43%、6.71% 和 6.67%)，提示该“纳米光子异链芯片+深度学习定量框架 ProSpect”平台在 ELISA 难以定量的低浓度区仍可获得稳定的连续输出。

2.4 深度学习算法分类与定量性能

2.4.1 SPIN 模块提取的有效异链区块特征 经 SPIN 模块处理后，原始高分辨率图像被分割为多个 128×128 像素的局部区块。Otsu 阈值分割结合中值滤波可有效去除背景噪声和散在伪影，长宽比筛选进一步排除块状、点状非特征区域，仅保留符合“细长链状”几何特征的异链结构。

每幅芯片图像平均获得约 14 个高质量区块，这些区块在视觉上均表现为连续或片段化的红色链条，与原始视野中的蛋白沉积分布高度一致。与未经过 SPIN 处理的随机裁剪区块相比，SPIN 输出区块的前景信号比例明显提高，背景均值及标准差明显降低，为下游深度学习模型提供了更集中的有效信息。

2.4.2 DENS 模块区块级与图像级半定量分类性能 在区块级浓度分类任务中，基于 ResNet-50 的 DENS 模块在训练集上快速收敛，并在测试集上取得稳定表现。图 4A 展示了 DENS 模块的区块级(patch)混淆矩阵，其样本数(n)为内部测试集中所有有效图像区块的总数。整体来看，在图像级分析中，经 PACHER 模块对区块概率进行软聚合后，6 个浓度档位的图像级分类性能进一步提升。多项指标(准确率、F1 值等)均高于对应区块级结果，且极低浓度档位的分类稳定性明显改善，所有类别的总体模型准确率达 0.9569(表 2)。图 4B 展示了经 PACHER 模块聚合后的图像级(image)混淆矩阵，其样本数(n)为内部测试集的图像总数。一张图像通常包含多个区块，因此区块级样本数远多于图像级样本。两幅混淆矩

阵均显示,大部分错误预测发生在相邻浓度档之间,远距离错分极少,共同提示该框架对浓度梯度变化具有较好的敏感性和顺序识别能力(图4A、B)。此外,通过分布随机邻域嵌入(t-distributed stochastic neighbor embedding, t-SNE)对学习特征进行降维可视化,可见不同浓度档位的图像区块在特征空间中呈现良好的按浓度梯度分布的趋势(图4C)。模型训练

过程平稳,损失函数持续下降并趋于收敛(图4D)。如图4E所示,模型在内部测试集各浓度档的预测值分布集中,且中位数与预设浓度类别顺序一致,表明预测稳定。图4F显示,模型内部测试中预测的连续浓度表征值与真实浓度类别之间呈现良好的线性关系,进一步证实了该框架的定量可靠性。

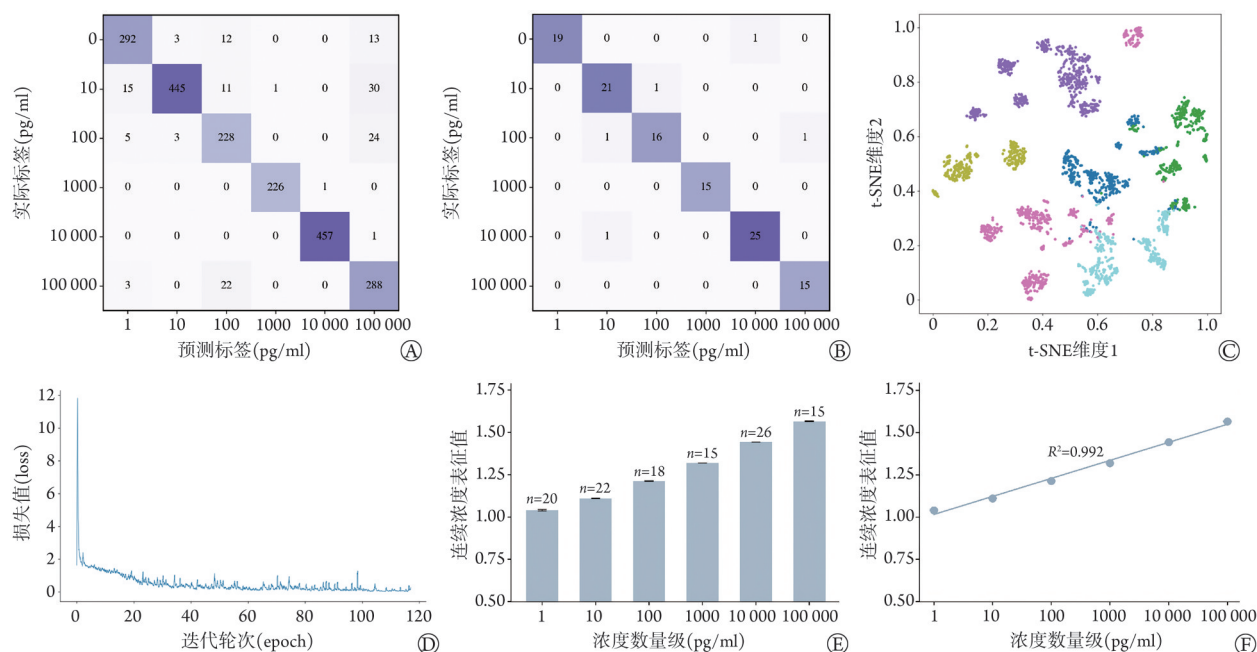


图4 深度学习定量框架ProSpect性能内部测试评估结果

Fig.4 Internal performance evaluation results of the ProSpect deep learning framework

A. 区块(patch)级混淆矩阵,反映了模型对单个图像区块的分类情况;B. 图像(image)级混淆矩阵,反映了对整张图像(经PACHER模块聚合所有区块信息后)的分类情况;C. 学习特征嵌入的t-SNE可视化;D. 训练损失曲线;E. 模型内部测试评估中6个浓度数量级的连续浓度表征值分布(连续浓度表征值为模型基于区块概率分布计算的对数浓度期望值,用于映射到实际浓度空间);F. 模型内部测试中模型预测连续浓度表征值与真实浓度类别的线性关系。t-SNE. 分布随机邻域嵌入

表2 6大类别的图像级半定量浓度分类性能指标

Tab.2 Image-level semi-quantitative concentration classification performance metrics for six categories

浓度	精确度	召回率	F1值
1 pg/ml	1.0000	0.9500	0.9744
10 pg/ml	0.9130	0.9545	0.9333
100 pg/ml	0.9412	0.8889	0.9143
1 ng/ml	1.0000	1.0000	1.0000
10 ng/ml	0.9615	0.9615	0.9615
100 ng/ml	0.9375	1.0000	0.9677
总体	0.9569	0.9569	0.9569

2.4.3 QUANT 模块连续浓度估计效果 基于PACHER输出的图像级类别概率,QUANT模块在对数浓度空间内计算加权期望并经线性标定,获得连续浓度预测值。以标准品真实浓度为参照进行回归分析,QUANT模块的预测值与真实值之间呈高度线性关系($R^2=0.992$,图4F),散点图中大部分样本点紧

密分布于对角线附近,仅极少数样本出现轻度偏离,且主要集中在邻近浓度档过渡区域。进一步计算MAE和RMSE可见,在全浓度范围内QUANT模块的预测误差总体较小,低浓度与高浓度档位的误差幅度相近,未见明显“尾部失真”现象,表明其对极低丰度和高丰度蛋白均具备良好的定量能力。

3 讨论

近年来,纳米光子学与自组装技术的发展,为构建高敏感度、生物相容性良好的生物传感器提供了新途径^[8-10]。纳米光子异链芯片采用聚苯乙烯/硒(polystyrene/selenium, PS/Se)纳米异链结构,通过目标蛋白与功能化纳米颗粒结合引起局部折射率改变,在明场成像下表现为红色散射增强,具备无需标记、信号放大效率高及检测限低(1 pg/ml)等优势,为S100B在1 pg/ml~100 ng/ml宽动态范围内的定量提供了稳定的物理基础^[15]。

本研究成功构建了基于纳米光子异链芯片与AI的蛋白定量检测平台。首先,该芯片在不同批次制备及对不同类型样本(血清与唾液)的检测中均表现出高度的信号一致性,这表明通过液体限域自组装工艺能够稳定制备出重现性良好的纳米结构基底,其可靠的光学响应为后续的AI定量分析奠定了稳定的物理基础。针对芯片产生的信号图像,本研究构建深度学习定量框架 ProSpect,其通过 SPIN、DENS、PACHER 及 QUANT 4个模块的协同工作,实现了对蛋白浓度的高通量解析。具体而言,DENS模块负责捕捉局部异链特征,PACHER模块则通过全局概率聚合来平滑局部波动,该设计使 ProSpect能够跨越6个数量级的S100B浓度实现可靠的半定量分级。在标准品验证中,该平台在1 pg/ml至100 ng/ml的宽动态范围内对S100B表现出优异的线性响应($R^2=0.9997$),且与商品化ELISA试剂盒的结果具有高度一致性($R^2=0.9977$),证实了“纳米光子异链芯片+深度学习定量框架 ProSpect”一体化检测策略的可行性。

在方法学比较方面,Bland-Altman分析显示,本平台与ELISA的检测差值在低浓度区间相对收敛,而在高浓度区离散度增大,提示可能存在浓度相关的比例误差或不同样本基质的影响。尽管如此,两种方法总体呈现出可接受的一致性,尤其在低浓度区间展现出良好的应用潜力。在临床样本的初步验证中,3例因S100B浓度低于ELISA检测下限而无法检出的唾液样本,使用本平台可产生重复性良好的阳性信号,结果均能检出,且CV均低于7%,提示纳米光子异链芯片结合深度学习定量在检测敏感度上可能具有优势。综上,本研究构建的平台不仅在标准品实验中表现优异,在复杂生物基质中也显示出良好的检测一致性与应用潜力,为轻中度TBI的超早期诊断、院前急救及资源有限场景下的快速检测提供了潜在的新工具,但其低浓度区的定量准确性及临床效用仍需在前瞻性大样本研究中进一步验证。

既往关于S100B的研究多从生物学和临床角度出发,重点关注其在mTBI、蛛网膜下腔出血及缺血性卒中等疾病中的诊断和预后价值,检测手段主要依赖ELISA法或化学发光平台^[3-4,16-17]。近年来,也有学者尝试利用侧向层析试纸条^[18]、表面增强拉曼散射^[19]等新型生物传感器提升敏感度,但在图像分析环节多采用灰度积分、阈值面积或简单拟合,难以充分利用复杂的空间纹理与颜色信息。与这些工作不同,本研究并未将AI仅作为“信号读数的小工具”,而是直接围绕纳米光子异链结构的光学特征,对图像预处理、特征提取、空间聚合和浓度映射进

行了整体算法设计,形成了一套从原始芯片图像到连续浓度的系统化方法学框架。

从方法学角度看,SPIN模块的引入是深度学习定量框架 ProSpect区别于传统图像分析和多数通用CNN的关键之一。纳米光子异链芯片中,真实蛋白信号主要沿PS@Se链道呈细长线状分布,而背景中同时存在散射噪声、光照不均及非特异性沉积。如果直接在整图或随机裁剪区块上训练模型,网络势必被大量无效信息“稀释”,增加对训练样本规模和网络容量的依赖。本研究通过Otsu阈值、自适应形态学和长宽比约束,先在物理几何意义上“筛出”具有异链特征的区域,再在这些区域中进行区块切分和前景比例过滤,相当于将复杂的光学场景转化为一组富含信号的结构化图像块(patch),使深度网络的学习集中在真正与蛋白浓度相关的图像模式上。这种“物理先验+深度学习”的组合策略,在光学传感图像分析中具有一定的通用性,后续有望推广到其他具有规则纳米结构或特征形态的芯片平台中。

DENS模块基于ResNet-50对区块级信号进行浓度分类,是整个框架的表示学习核心。与简单的灰度统计或一维特征拟合相比,残差网络能够在多尺度上同时捕捉异链的长度、粗细、亮度梯度和纹理变化,从而在6个数量级的浓度梯度上保持较好的区分度。值得注意的是,本研究在损失函数中引入了针对类别不平衡的focal loss,并配合类别权重调整,使模型在极低浓度档位仍能获得相对可接受的敏感性,避免“向高浓度集中预测”的偏倚。区块级混淆矩阵显示,大多数错误集中在邻近浓度之间,提示模型对浓度变化的顺序信息具有较好的识别能力,这为后续在对数浓度空间内进行连续估计打下了基础。

PACHER和QUANT模块的设计,则体现了深度学习定量框架 ProSpect在“从离散分类到连续浓度”的过渡策略。传统做法中,要么直接将整幅图像的灰度或面积等手工特征与浓度进行回归分析,要么训练一个端到端的回归网络。但在空间异质显著、噪声分布不均的芯片图像中,简单回归分析易受局部极端值干扰,端到端回归网络又在训练稳定性和可解释性上存在不足。本研究先通过PACHER对所有区块预测概率进行平均,将空间上的不确定性在概率层面“整合”成一张全局证据图,再在QUANT模块中将这张概率图映射到对数浓度空间,计算期望值并进行线性标定。这样,连续浓度本质上是“基于类别后验概率分布的加权和”,既继承了分类任务在区分不同浓度档位上的高判别力,又通过对数变换和线性校正实现了平滑的量化输出。从结果看,在全浓度范围内QUANT模块的预测点大多紧

贴对角线,未出现明显的尾部失真现象,说明这种“分类-回归混合”思路对于处理跨多个数量级的生物标志物浓度是可行的。

从应用前景来看,纳米光子异链芯片本身兼具高敏感度和易成像的特点,而深度学习定量框架ProSpect则为其提供了一个可迁移、可扩展的智能读数方案。通过适当的迁移学习和参数微调,该框架有望拓展到胶质纤维酸性蛋白(glial fibrillary acidic protein, GFAP)、泛素C末端水解酶L1(ubiquitin C-terminal hydrolase L1, UCH-L1)等其他脑损伤标志物,构建多通道或多指标联合检测平台。同时,考虑到本研究中已采用智能手机配合便携式显微镜完成部分图像采集,在硬件端进一步优化光路设计并进行模型轻量化(如使用MobileNet、量化和剪枝等技术),有望将ProSpect嵌入移动终端或掌上设备,实现真正意义上的床旁检测和家庭随访。在战场救治、基层医院和院前急救等场景中,这种“芯片+AI”一体化平台可在短时间内提供对脑损伤风险的客观量化参考^[20-21],为分诊和转运决策提供辅助依据。

mTBI的早期分诊与风险评估长期受限于“伤后1 h内诊断空窗期”:一方面,影像学对微结构损伤及血脑屏障早期破坏的敏感性有限;另一方面,许多血液标志物的证据与临床检测流程多集中在伤后数小时,难以覆盖院前转运与急诊最早期决策窗口。本研究平台在pg/ml~ng/ml宽动态范围内实现对S100B的稳定定量,且基于明场成像与算法读数,具备缩短周转时间并在资源受限场景中部署的可行性。尤其是当采样能够前移至伤后数十分钟(例如急诊分诊或转运途中),该平台有望为“是否需要优先影像评估/更高监护级别/更高等级转运”等提供客观、量化的参考,从而在临床流程上弥补现有手段在超早期阶段的不足。需要强调的是,本研究重点在于方法学与平台性能验证,后续仍需在真实mTBI队列中结合明确的受伤时间锚点与临床结局进行前瞻性验证,以量化其对早期决策的增益。

本研究在数据集、方法学、技术实现与临床适用性方面仍存在若干局限。当前数据集主要来源于单一平台、有限批次的芯片及单中心样本,尚未系统评估不同生产批次、多中心样本等因素对模型性能的影响,未来需在更复杂条件下开展外部验证以增强泛化能力。在方法学层面,本研究围绕单一标志物S100B展开,尚未深入探讨多标志物检测中可能存在的信号干扰与特征耦合问题,后续可引入多任务学习等机制进行建模优化。技术实现方面,当前框架主要在离线环境下运行,尚未针对推理速度、资源占用及边缘部署进行系统优化,未来如面向移动终端实时检测,需结合软硬件协同设计对模型进

行轻量化处理。此外,尽管本研究强调了mTBI伤后1 h内的诊断时间窗问题,但真实临床环境中分钟级“受伤时间”的准确获取本身存在挑战,如伤情发现延迟、转运信息缺失或多发伤干扰等,因此本研究将重点放在平台与算法的可行性及定量性能验证,并通过与ELISA法在人体样本中的一致性分析,证明其在复杂基质中仍具备稳定的检测能力。基于该方法学基础,未来应在具有明确受伤时间记录规范的前瞻性mTBI队列中,针对伤后0~60 min窗口开展专门验证,从而更准确地评估其对超早期分诊与临床决策的实际增益。

本研究提出的深度学习定量框架ProSpect,针对纳米光子异链芯片图像的结构特征和生物物理机制,构建了从空间区块筛选、局部特征学习到全局概率聚合和连续浓度估计的完整方法学路径,在S100B标准品和多基质样本中均表现出较好的定量性能和与ELISA的一致性。该工作为纳米光子异链芯片与AI深度融合提供了范例,也为今后构建多标志物、可边缘部署的智能生物传感平台奠定了基础。随着数据规模的扩大、算法的进一步优化及多中心验证的推进,这一“芯片+AI”一体化思路有望在脑损伤及其他神经系统疾病的早期诊断和动态监测中发挥更大作用。

【参考文献】

- [1] Liu J, Xu A, Zhao Z, et al. The burden of traumatic brain injury, its causes, and future trend predictions in 204 countries and territories (1990-2021): results from the global burden of disease study 2021 [J]. *Neuroepidemiology*, 2026, 60(1): 1-15.
- [2] 李彦腾,程岗,张剑宁.轻度创伤性脑损伤的诊断与治疗研究进展[J]. *解放军医学杂志*, 2023, 48(2): 237-244.
- [3] Michetti F, Di Sante G, Clementi ME, et al. Growing role of S100B protein as a putative therapeutic target for neurological- and nonneurological-disorders[J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2021, 127: 446-458.
- [4] Luger S, Koerbel K, Martinez Oeckel A, et al. Role of S100B serum concentration as a surrogate outcome parameter after mechanical thrombectomy[J]. *Neurology*, 2021, 97(22): e2185-e2194.
- [5] Scientific TF. Human S100B ELISA Kit [EB/OL]. (2024-09-17) [2025-12-08]. <https://www.thermofisher.cn/cn/zh/elisa/product/Human-S100B-ELISA-Kit/EEL045>.
- [6] Scientific TF. Human S100 Calcium Binding Protein B ELISA Kit [EB/OL]. (2025-05-01) [2025-12-08]. <https://assets.thermofisher.cn/TFS-Assets%2FBIOD%2Fmanuals%2FEEL045-manual.pdf>.
- [7] Saha P, Skrodzki D, Aditya T, et al. Tailored anti-miR decorated covalent organic framework enables electrochemical detection of salivary miRNAs for mild traumatic brain injury[J]. *Small*, 2025, 21(14): e2412107.
- [8] Pan X, Zhang Z, Yun Y, et al. Machine learning-assisted high-throughput identification and quantification of protein biomarkers with printed heterochains[J]. *J Am Chem Soc*, 2024, 146(28):

- 19239-19248.
- [9] Yang X, Zhang Z, Wu Y, *et al.* Printed divisional optical biochip for multiplex visualizable exosome analysis at point-of-care[J]. *Adv Mater*, 2024, 36(4): e2304935.
- [10] 杨旭, 张泽英, 苏萌, 等. 基于纳米光子技术检测 SARS-CoV-2 研究进展[J]. *化学学报*, 2022, 80(1): 80-88.
- [11] Liu J, Shen C, Aguilera N, *et al.* Active cell appearance model induced generative adversarial networks for annotation-efficient cell segmentation and identification on adaptive optics retinal images [J]. *IEEE Trans Med Imag*, 2021, 40(10): 2820-2831.
- [12] Kriegsmann M, Kriegsmann K, Steinbuss G, *et al.* Implementation of deep learning in liver pathology optimizes diagnosis of benign lesions and adenocarcinoma metastasis[J]. *Clin Transl Med*, 2023, 13(7): e1299.
- [13] Du J, Cao C, Xue Z, *et al.* AI-enhanced lateral flow assay enables 3-minute quantitative detection with laboratory-grade accuracy[J]. *Anal Chem*, 2025, 97(43): 24196-24208.
- [14] 宋乾波, 杜迁, 曾彦, 等. 深度学习技术在退行性脊髓型颈椎病中的应用研究进展[J]. *解放军医学杂志*, 2025, 50(10): 1256-1262.
- [15] Liu J, Wang Y, Lv W, *et al.* Ultra-early detection of S100B biomarkers using a nanophotonic biosensor with deep learning quantification: a clinical model based on EDAS patients[J]. *Biosens Bioelectron*, 2025, 288: 117810.
- [16] Ding S, Wang C, Wang W, *et al.* Autocrine S100B in astrocytes promotes VEGF-dependent inflammation and oxidative stress and causes impaired neuroprotection[J]. *Cell Biol Toxicol*, 2023, 39(5): 1-25.
- [17] Oris C, Kahouadji S, Durif J, *et al.* S100B, actor and biomarker of mild traumatic brain injury[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(7): 6602.
- [18] Ye L, Xu L, Kuang H, *et al.* Colloidal gold-based immunochromatographic biosensor for quantitative detection of S100B in serum samples[J]. *Nanoscale Horiz*, 2023, 8(9): 1253-1261.
- [19] Wang WB, Li JJ, Weng GJ, *et al.* An anisotropic nanobox based core-shell-satellite nanoassembly of multiple SERS enhancement with heterogeneous interface for stroke marker determination[J]. *J Colloid Interface Sci*, 2023, 647: 81-92.
- [20] 张剑宁, 刘佳雨, 娄昕, 等. 努力提高颅脑战创伤一线快速诊断水平[J]. *中华神经外科疾病研究杂志*, 2025, 19(6): 1-7.
- [21] Behrouzi K, Khodabakhshi Fard Z, Chen CM, *et al.* Plasmonic coffee-ring biosensing for AI-assisted point-of-care diagnostics[J]. *Nat Commun*, 2025, 16(1): 4597.

(责任编辑: 张小利)

解放军医学杂志®