

# 脓毒症相关性脑病与血清 S100 $\beta$ 、NSE 水平关联性的 Meta 分析

张杏, 刘传明, 樊菲菲

(空军军医大学西京医院急诊科, 陕西 西安 710032)

**摘要:**目的 对脓毒症相关性脑病(SAE)与血清 S100 $\beta$ 、NSE 水平的关联性进行 Meta 分析。方法 采用计算机检索国内外数据库, 收集 2021 年 12 月以前已公开发表的关于 SAE 患者血清 S100 $\beta$ 、NSE 水平的研究。应用 RevMan 5.3、Stata 12.0 软件对数据进行 Meta 分析。结果 共纳入 11 篇文献, 共有 1054 例研究对象。Meta 分析结果显示: SAE 患者血清 S100 $\beta$  水平高于对照组[SMD=3.31, 95%CI(2.46, 4.16), Z=7.61, P<0.000 01], SAE 患者血清 NSE 水平高于对照组[SMD=2.92, 95%CI(2.13, 3.70), Z=7.27, P<0.000 01]; 亚组分析结果显示: 研究类型、样本检测方法、样本量大小 3 个因素均不是异质性的主要来源, 而在诊断标准亚组中, 脓毒症 3.0 定义和诊断标准组各研究间异质性较前下降或无统计学异质性, 中国脓毒症/脓毒性休克急诊治疗指南(2014/2018)组其异质性明显下降。结论 血清 S100 $\beta$ 、NSE 水平升高可能会增加 SAE 的发生风险, 动态监测其变化有助于早期发现和诊断 SAE。

**关键词:** 脓毒症相关性脑病; S100 $\beta$ ; NSE

中图分类号: R459.7; R747.9

文献标识码: A

DOI: 10.3969/j.issn.1006-1959.2023.10.022

文章编号: 1006-1959(2023)10-0098-07

## Meta-analysis of the Correlation Between Sepsis-associated Encephalopathy and Serum S100 $\beta$ and NSE Levels

ZHANG Xing, LIU Chuan-ming, FAN Fei-fei

(Department of Emergency, Xijing Hospital, Air Force Medical University, Xi'an 710032, Shaanxi, China)

**Abstract: Objective** To analyze the correlation between sepsis-associated encephalopathy (SAE) and serum S100 $\beta$  and NSE levels by Meta-analysis.

**Methods** Domestic and foreign databases were searched by computer to collect studies on serum S100 $\beta$  and NSE levels in SAE patients published before December 2021. Meta-analysis was performed using RevMan5.3 and Stata 12.0 software. **Results** A total of 11 articles with 1054 subjects were included. The results of Meta-analysis showed that the serum S100 $\beta$  level of SAE patients was higher than that of the control group [SMD=3.31, 95% CI(2.46, 4.16)], Z=7.61, P<0.000 01. Serum NSE level in SAE patients was higher than that in control group [SMD=2.92, 95% CI(2.13, 3.70), Z=7.27, P<0.000 01]. The results of subgroup analysis showed that the three factors of study type, sample detection method and sample size were not the main sources of heterogeneity. However, among the subgroups of diagnostic criteria, the heterogeneity between studies in the sepsis 3.0 definition and diagnostic criteria group decreased or did not have statistical heterogeneity, and the heterogeneity between studies in the Chinese sepsis/sepsis shock emergency treatment guidelines (2014/2018) group decreased significantly. **Conclusion** High S100 $\beta$  protein and NSE levels may increase the risk of SAE, dynamic monitoring of serum S100 $\beta$  and NSE is of great significance for early detection and diagnosis of SAE.

**Key words:** Sepsis-associated encephalopathy; S100 $\beta$ ; NSE

脓毒症(sepsis)是指因感染引起宿主反应失调继而导致的危及生命的器官功能障碍,是急危重症医学面临的重要临床问题<sup>[1]</sup>。近年来,脓毒症发病率不断升高,每年以2%~8%的速度增长,病死率高达35%~65%<sup>[2]</sup>。脓毒症相关性脑病(sepsis associated encephalopathy, SAE)是指大脑由脓毒症所导致的一种急性弥漫性脑功能障碍,临床表现可为从轻度谵妄至重度昏迷等不同程度的脑功能紊乱,是脓毒症常见的并发症之一<sup>[3]</sup>。有研究表明,在重症监护病房中,SAE患者约占脓毒症患者总人数的70%<sup>[4]</sup>,而且SAE幸存者常遗留有不同程度的认知功能损伤<sup>[5]</sup>,

严重影响患者生活质量,给家庭及社会带来了沉重的医疗负担。如能尽早识别诊断SAE,可以为早期临床干预和治疗提供指导,进而改善患者远期预后、提高患者生存率。SAE发病机制和病理生理特点复杂,已有研究报道其和多种血清因子水平升高密切相关<sup>[6,7]</sup>。中枢神经特异蛋白(S100 $\beta$ )和神经元特异性烯醇化酶(NSE)是诊断脑损伤的特征性生物标志物<sup>[8]</sup>。多项研究表明<sup>[8-11]</sup>,血清S100 $\beta$ 和NSE水平在SAE患者中明显升高,与SAE发病相关。然而,另有研究显示<sup>[7]</sup>,血清S100 $\beta$ 和NSE水平与SAE无显著相关性。鉴于目前血清S100 $\beta$ 、NSE水平与SAE之间是否存在关联仍存在争议,有必要对现有研究进行系统回顾,评价血清S100 $\beta$ 、NSE水平与SAE之间的相关性,以期为SAE的临床诊断和治疗提供新思路。

### 1 资料与方法

#### 1.1 文献检索 计算机检索美国国立医学图书馆

作者简介:张杏(1993.12-),女,陕西西安人,硕士,住院医师,主要从事脓毒症、急性心脑血管疾病和多种急危重症的抢救工作

通讯作者:刘传明(1965.5-),男,山东济宁人,本科,副主任医师,主要从事普外科及创伤急救方向研究

PubMed、荷兰医学文摘 EMBASE 数据库、中国知网 (CNKI)、万方全文数据库、维普期刊数据库 (VIP), 收集国内外已公开发表的关于脓毒症相关性脑病患者血清 S100 $\beta$ 、NSE 水平的研究。文献发表时间为数据库建立到 2021 年 12 月。中文检索词为“脓毒症相关性脑病”“脓毒症脑病”“中枢神经特异蛋白”“神经元特异性烯醇化酶”“脑损伤标志物”; 英文检索词为“Sepsis associated encephalopathy”“Septic Encephalopathy”“SAE”“SE”“neuron specific enolase”“NSE”“S100 $\beta$  protein”“S100beta”。

1.2 文献纳入和排除标准 纳入标准: ①研究类型包括前瞻性研究和回顾性研究在内的临床试验; ②研究对象中病例组来源于诊断明确的 SAE 患者, 以未合并脑病的脓毒症患者为对照组; ③研究内容为血清 S100 $\beta$ 、NSE 水平与 SAE 之间的相关性; ④文献中血清 S100 $\beta$ 、NSE 水平以均数 $\pm$ 标准差为计量形式, 数据可以从文献中直接提取或者可根据原始数据转换计算获得。排除标准: ①动物实验、会议摘要、病例报道、Meta 分析及综述类文献; ②重复发表或不能获取全文的文献; ③研究对象为患儿或不能明确诊断 SAE; ④文献质量太低, 无法提供有效数据的文献。

1.3 文献筛选和资料提取 首先由 2 名研究者根据纳入和排除标准独立进行文献检索, 初步筛选文献, 并进一步将纳入文献的数据提取出来, 然后交叉核对, 如过程中遇到分歧, 则由第 3 位研究者评价后共同商讨决定。提取内容主要包括第一作者、发表时间、研究地区、诊断标准、研究对象年龄、性别比、样本量[病例组 (SAE 患者) 和对照组]、样本来源及检测方法、S100 $\beta$ 、NSE 水平 ( $\bar{x} \pm s$ )、校正因素和文献质量评分。S100 $\beta$  水平均转换成以  $\mu\text{g/L}$  为单位, 若原始单位为  $\mu\text{g/ml}$ , 则将原始数据乘以 1000 进行转换, NSE 水平均转换成以  $\text{ng/ml}$  为单位。

1.4 文献质量评价 所纳入研究均为观察性研究, 由 2 名研究者根据纽卡斯尔-渥太华评分量表 (Newcastle-ottawa scale, NOS) 对纳入文献进行质量评价。评价内容包括 3 个方面: ①研究人群选择, 0~4 分; ②组间可比性, 0~2 分; ③暴露因素测量, 0~3 分。经逐项评分后单篇所得总分越高文献质量越高, 7~9 分为高质量文献, 5~6 分为中等质量文献, 0~4 分为低质量文献。

1.5 统计学分析 应用 RevMan 5.3、Stata 12.0 软件进行统计分析, 计量资料采用标准化平均差 (SMD) 表示, 区间估计使用 95% 置信区间 (95% CI) 作为效应量

指标。通过  $\chi^2$  检验 (检验水准设置为  $\alpha=0.1$ ) 和  $I^2$  统计量分析评估各研究间的异质性。若  $P<0.1$  且  $I^2>50\%$ , 认为各研究间异质性较大, 选用随机效应模型; 若  $P\geq 0.1$  且  $I^2\leq 50\%$ , 认为各研究间异质性较小, 选用固定效应模型。如果异质性差异显著, 则进一步行敏感性分析和亚组分析, 寻找异质性来源。按照研究类型 (前瞻性研究, 回顾性研究)、诊断标准 [脓毒症 3.0 定义和诊断标准 (A), 2001 年美国胸科医师协会/危重病医学会联席会议制定的全身炎症反应综合征和感染性休克诊断标准 (B), 中国脓毒症/脓毒性休克急诊治疗指南 (2014/2018) (C), 其他 (D)]、样本检测方法 [酶联免疫吸附试验 (ELISA), 化学发光免疫分析 (CLIA), 免疫印迹试验 (Western blotting), 未报道 (NR)]、样本量大小 (样本量  $<100$  例, 样本量  $\geq 100$  例) 4 个因素进行亚组分析。Meta 分析的检验水准为  $\alpha=0.05$ 。对纳入研究的发表偏倚则通过 Egger 检验来判断,  $P>0.05$  表明无明显发表偏倚。

## 2 结果

2.1 文献检索结果通过数据库初步检索得到相关文献 109 篇, 经逐层筛选后, 最终有 11 篇文献纳入 Meta 分析 [7-10, 12-18], 其中 10 篇研究 [7-10, 12-17] 与血清 S100 $\beta$  有关, 9 篇研究 [7, 8, 10, 12-14, 16-18] 与血清 NSE 相关, 筛选流程及结果见图 1。

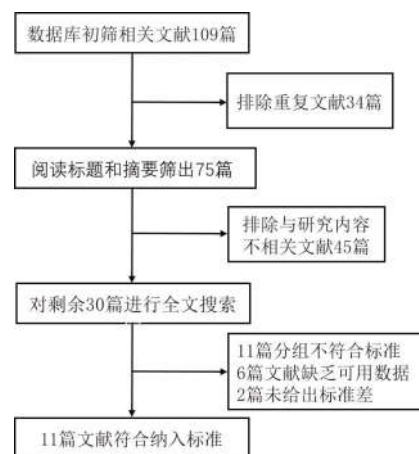


图 1 文献筛选流程图

2.2 纳入文献基本特征 本研究所纳入的 11 篇文献均发表于 2013 年及以后, 且研究地区均在中国, 其中有 2 篇文献为回顾性研究, 其余为前瞻性研究。共纳入研究对象 1054 例, 其中病例组 464 例, 对照组 590 例。所有的研究对象均来自我国。所纳入的研究中, 仅有 1 项研究 [18] 样本来源于血清和脑脊液, 其余均为血清。所有研究的质量评分均  $\geq 7$  分。各研究基本特征见表 1。

表 1 纳入文献基本信息

第一作者及发表年份		中枢神经特异蛋白(S100 $\beta$ )									
研究类型	样本量	诊断标准	年龄(岁)	性别(F/M)	样本检测方法	样本浓度	P	混杂因素调整	NOS(分)		
Zhang LN <sup>[7]</sup> 2016	前瞻性研究 N:28 T:29	B	56.21 $\pm$ 12.85	15/13	ELISA	(0.61 $\pm$ 0.26) $\mu$ g/L (2.50 $\pm$ 0.49) $\mu$ g/L	0.00	NR	8		
赵孝开 <sup>[8]</sup> 2020	前瞻性研究 N:78 T:22	A	65.1 $\pm$ 11.8 64.7 $\pm$ 12.2	33/45 9/13	ELISA	(0.72 $\pm$ 0.22) $\mu$ g/L (0.92 $\pm$ 0.11) $\mu$ g/L	0.000	A、G	8		
陈兴旺 <sup>[9]</sup> 2019	前瞻性研究 N:58 T:42	D	68 $\pm$ 5.4	44/56	ELISA	(0.19 $\pm$ 0.09) $\mu$ g/L (0.53 $\pm$ 0.28) $\mu$ g/L	<0.05	A、G、AC	8		
余国亮 <sup>[10]</sup> 2020	前瞻性研究 N:90 T:90	A	52.89 $\pm$ 11.65 53.61 $\pm$ 12.74	41/49 43/47	ELISA	(0.71 $\pm$ 0.12) $\mu$ g/ml (0.96 $\pm$ 0.14) $\mu$ g/ml	<0.001	A、G	9		
李晓亮 <sup>[12]</sup> 2021	回顾性研究 N:20 T:21	D	38 $\pm$ 4 37 $\pm$ 5	8/12 8/13	NR	12 h: (0.35 $\pm$ 0.12) $\mu$ g/L 24 h: (0.42 $\pm$ 0.08) $\mu$ g/L 48 h: (0.38 $\pm$ 0.11) $\mu$ g/L 12 h: (2.38 $\pm$ 0.21) $\mu$ g/L 24 h: (3.52 $\pm$ 0.16) $\mu$ g/L 48 h: (2.45 $\pm$ 0.18) $\mu$ g/L	12 h<0.001 24 h<0.001 48 h<0.001	A、G、APACHE II 评分	9		
王 晖 <sup>[13]</sup> 2020	前瞻性研究 N:30 T:30	D	50.8 $\pm$ 2.5 50.5 $\pm$ 2.3	11/19 13/17	Western blotting	(0.17 $\pm$ 0.02) ng/ml (0.28 $\pm$ 0.04) ng/ml	0.006	A、G、PD	9		
李 康 <sup>[14]</sup> 2019	回顾性研究 N:102 T:28	C	58.6 $\pm$ 6.7	56/74	ELISA	(0.76 $\pm$ 0.13) $\mu$ g/ml (0.92 $\pm$ 0.15) $\mu$ g/ml	0.000	NR	7		
廖谷清 <sup>[15]</sup> 2017	前瞻性研究 N:10 T:28	D	51 $\pm$ 16 55 $\pm$ 13	2/8 8/20	ELISA	第 1 天: (0.14 $\pm$ 0.08) $\mu$ g/L 第 3 天: (0.19 $\pm$ 0.11) $\mu$ g/L 第 1 天: (0.50 $\pm$ 0.24) $\mu$ g/L 第 3 天: (0.58 $\pm$ 0.33) $\mu$ g/L	第 1 天<0.05 第 3 天<0.05	A、G	7		
黄若兰 <sup>[16]</sup> 2015	前瞻性研究 N:38 T:23	B	55.7 $\pm$ 3.4 57.6 $\pm$ 11.5	14/24 10/13	NR	(0.50 $\pm$ 0.10) $\mu$ g/L (0.70 $\pm$ 0.10) $\mu$ g/L	<0.001	A、G	8		
姚 波 <sup>[17]</sup> 2013	前瞻性研究 N:64 T:48	B	51.7 $\pm$ 16.6 56.0 $\pm$ 16.0	24/40 15/33	ELISA	(0.17 $\pm$ 0.18) $\mu$ g/L (0.75 $\pm$ 1.08) $\mu$ g/L	0.001	A、G、AC、LOS	8		
蒙振发 <sup>[18]</sup> 2020	前瞻性研究 N:82 T:96	C	60.32 $\pm$ 17.38 59.54 $\pm$ 17.36	39/43 54/42	/	/	/	/	/		

注: M:男; F:女; N:对照组; T:SAE 组; APACHE II 评分:急性生理学和慢性健康状况 II 评分; A:年龄; G:性别; PD:原发病; AC:入院病情; LOS:住院时间

表 1(续)

第一作者及发表年份	NSE				
	样本检测方法	样本浓度	P	混杂因素调整	NOS(分)
Zhang LN <sup>[7]</sup> 2016	ELISA	(13.16±1.43)ng/ml (43.92±14.66)ng/ml	0.10	NR	8
赵孝开 <sup>[8]</sup> 2020	ELISA	(7.45±1.66)ng/ml (9.44±1.02)ng/ml	0.000	A、G	8
陈兴旺 <sup>[9]</sup> 2019	/	/	/	/	/
余国亮 <sup>[10]</sup> 2020	ELISA	(7.62±1.28)ng/ml (9.48±1.32)ng/ml	<0.001	A、G	9
李晓亮 <sup>[12]</sup> 2021	NR	12 h:(6.30±1.10)μg/L 24 h:(8.40±1.00)μg/L 48 h:(6.80±1.10)μg/L 12 h:(18.40±2.20)μg/L 24 h:(26.30±1.80)μg/L 48 h:(21.80±2.00)μg/L	12 h<0.001 24 h<0.001 48 h<0.001	A、G、APACHE II 评分	9
王 晖 <sup>[13]</sup> 2020	ECLIA	(15.77±3.50)μg/L (27.20±3.20)μg/L	0.000	A、G、PD	9
李 康 <sup>[14]</sup> 2019	ELISA	(7.83±1.61)ng/ml (9.24±2.02)ng/ml	0.000	NR	7
廖谷清 <sup>[15]</sup> 2017	/	/	/	/	/
黄若兰 <sup>[16]</sup> 2015	NR	(5.90±1.80)μg/L (9.70±2.60)μg/L	<0.001	A、G	8
姚 波 <sup>[17]</sup> 2013	ELISA	(18.08±11.75)ng/ml (26.78±19.14)ng/ml	0.007	A、G、AC、LOS	8
蒙振发 <sup>[18]</sup> 2020	CLIA	(7.56±1.72)ng/ml (9.84±2.21)ng/ml (9.24±2.02)ng/ml (43.92±14.66)ng/ml	0.000	A、G	9

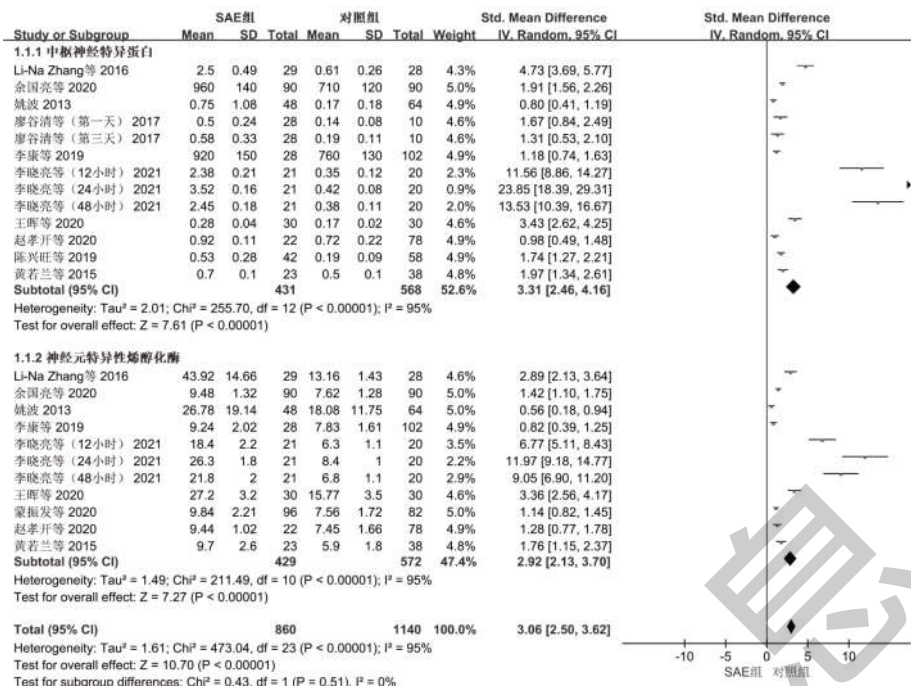
注:M:男;F:女;N:对照组;T:SAE 组;APACHE II 评分:急性生理学和慢性健康状况评价 II 评分;A:年龄;G:性别;PD:原发病;AC:入院病情;LOS:住院时间

2.3 Meta 分析结果

2.3.1 血清 S100β、NSE 水平与 SAE 的关系 有 10 篇文献<sup>[6,8-10,12-17]</sup>报道了血清 S100β 水平与 SAE 之间的相关性,异质性检验结果显示,各研究间有明显的异质性( $I^2=95\%$ , $P<0.10$ ),因此采用随机效应模型进行 Meta 分析。结果显示,SAE 患者血清 S100β 水平高于对照组 [ $SMD=3.31,95\% CI (2.46,4.16),Z=7.61,P<0.00001$ ],见图 2。有 9 篇文献<sup>[6,8,10,12-14,16-18]</sup>报道了血清 NSE 水平与 SAE 之间的相关性,异质性检验结果显示,各研究间有明显的异质性( $I^2=95\%$ , $P<0.10$ ),因此采用随机效应模型进行 Meta 分析。结果显示,SAE 患者血清 NSE 水平高于对照组 [ $SMD=2.92,95\% CI (2.13,3.70),Z=$

7.27, $P<0.000 01$ ],见图 2。

2.3.2 亚组分析 由于纳入的各项研究间存在异质性,进一步行亚组分析探索异质性的潜在来源。所有亚组分组后所得  $P$  值均小于或等于 0.05,说明各研究之差异,有统计学意义。亚组分析结果显示:在研究类型亚组中,各研究间异质性无明显变化;在检测方法亚组 ELISA 组、样本量大小亚组中样本量  $\geq 100$  例组中,其异质性较前有所下降,但仍未消除;而在诊断标准亚组中,脓毒症 3.0 定义和诊断标准组各研究间异质性较前下降或无统计学异质性,中国脓毒症/脓毒性休克急诊治疗指南(2014/2018)组其异质性明显下降,见表 2、表 3。

图 2 SAE 患者血清 S100 $\beta$ 、NSE 水平与对照组比较的 Meta 分析结果表 2 血清 S100 $\beta$  水平与 SAE 关系的亚组分析

亚组分类	纳入研究数(n)	异质性检验结果		Meta 分析结果	
		P	I <sup>2</sup> (%)	效应量(95%CI)	P
研究类型					
前瞻性研究	8	<0.000 01	90	1.98(1.38,2.58)	<0.000 01
回顾性研究	2	<0.000 01	98	12.29(3.10,21.47)	0.009
诊断标准					
A	2	0.003	89	1.46(0.56,2.37)	0.002
B	3	<0.000 01	96	2.44(0.57,4.31)	0.01
C	1	—	—	—	—
D	4	<0.000 01	97	6.44(4.34,8.55)	<0.000 01
样本检测方法					
ELISA	7	<0.000 01	89	1.69(1.14,2.24)	<0.000 01
Western blotting	1	—	—	—	—
NR	2	<0.000 01	98	12.46(3.84,21.08)	0.005
样本量大小					
样本量<100 例	5	<0.000 01	96	6.27(4.29,8.26)	<0.000 01
样本量≥100 例	5	0.0002	82	1.33(0.88,1.78)	<0.000 01

表 3 血清 NSE 水平与 SAE 关系的亚组分析

亚组分类	纳入研究数(n)	异质性检验结果		Meta 分析结果	
		P	I <sup>2</sup> (%)	效应量(95%CI)	P
研究类型					
前瞻性研究	7	<0.000 01	90	1.70(1.14,2.25)	<0.000 01
回顾性研究	2	<0.000 01	98	7.06(1.68,12.44)	0.01

注：“—”表示数据无法获取

表 3(续)

亚组分类	纳入研究数( <i>n</i> )	异质性检验结果		Meta 分析结果	
		<i>P</i>	<i>I</i> ²( % )	效应量(95% <i>CI</i> )	<i>P</i>
诊断标准					
A	2	0.63	0	1.38(1.11, 1.66)	<0.000 01
B	3	<0.000 01	94	1.71(0.37, 3.04)	0.01
C	2	0.25	24	1.01(0.71, 1.31)	<0.000 01
D	2	<0.000 01	97	12.76(5.07, 20.45)	0.001
样本检测方法					
ELISA	5	<0.000 01	86	1.37(0.84, 1.91)	<0.000 01
ECLIA	2	<0.000 01	96	2.22(0.03, 4.40)	0.05
NR	2	<0.000 01	98	12.41(3.65, 21.18)	<0.000 01
样本量大小					
样本量<100 例	4	<0.000 01	95	5.61(3.67, 7.56)	<0.000 01
样本量≥100 例	5	0.010	70	1.33(0.73, 1.36)	<0.000 01

注：“-”表示数据无法获取

2.4 敏感性分析 采用总合并效应量的比较进行敏感性分析,逐一剔除任何一项研究后,效应估计值均没有落在总效应量的 95%CI 以外,对总效应量影响

不大,表明本次 Meta 分析结果相对稳定、可靠,见图 3、图 4。

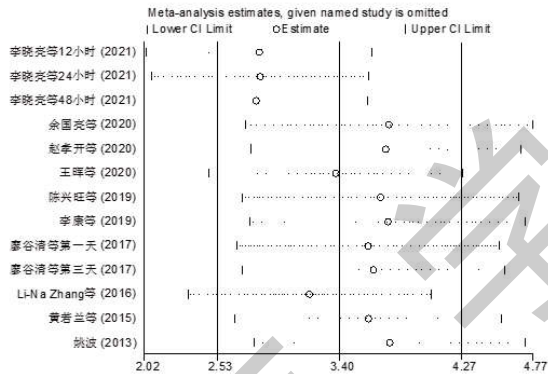


图 3 血清 S100β 水平与 SAE 相关性研究的敏感性分析

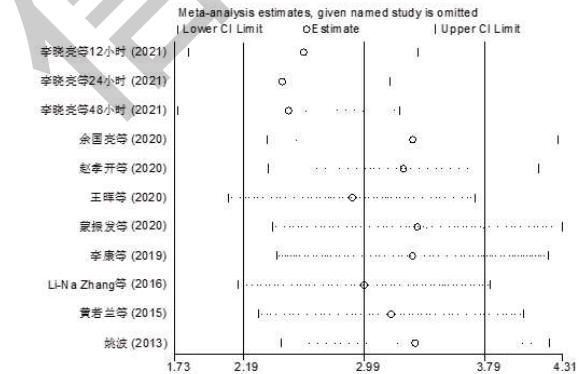


图 4 血清 NSE 水平与 SAE 相关性研究的敏感性分析

2.5 发表偏倚分析 根据 Egger 检验对纳入文献进行发表性偏倚检测,结果提示 P 值均小于 0.05,表明纳入的研究可能存在潜在的发表偏倚。

3 讨论

SAE 是一种弥漫性脑功能损伤,是脓毒症患者常见的并发症<sup>[3]</sup>,其可发生在脓毒症进程中的各个阶段,病情复杂且隐匿,在临床中容易被忽视。因此,探索可预测 SAE 发生的指标具有重要意义。本研究表明 SAE 患者中血清 S100β、NSE 水平明显升高,这与目前的多项研究结果一致<sup>[8-11]</sup>。S100β 和 NSE 被认为是 SAE 发生的重要生物标志物,其水平的升高与 SAE 发病之间具有相关性,能够反映 SAE 发生与否<sup>[8,9]</sup>。S100β 是一种酸性钙结合蛋白,主要存在于中枢神经系统星形胶质细胞中,高水平的

S100β 不仅可以参与神经细胞的炎性损伤过程,还可导致脑组织细胞氧代谢障碍,从而增加 SAE 的发生风险<sup>[19,20]</sup>。NSE 是一种酸性蛋白酶,其水平的升高可损伤脑组织,进而加重病情,促使 SAE 的发生<sup>[8]</sup>。血清 S100β、NSE 水平升高可能是因为 SAE 患者处于高度应激状态,机体释放出大量细胞毒性介质,这些介质可以作用于大脑,继而脑组织对其产生反应,一方面使中枢神经细胞受损释放出大量 S100β、NSE;另一方面使血脑屏障通透性增高,从而导致血清水平相应升高。这些损伤和炎症过程中所产生的血清标志物可能一定程度上帮助识别诊断 SAE。鉴于此,本研究旨在建立血清 S100β、NSE 水平与脓毒症结局为脑病的参考数据,使血清 S100β、NSE 水平成为 SAE 的预测指标。

本研究还对纳入文献的异质性进行了分析,对异质性潜在来源进行了初步探讨。各研究间异质性较大,通过亚组分析结果提示SAE诊断标准可能为异质性的潜在来源。目前SAE的诊断标准尚未明确,为排除性诊断,导致临床研究中SAE患者的纳入标准不一致,在一定程度上对统计结果可能存在影响,从而对异质性产生影响。此外,样本量大小和检测方法亚组中大样本量组、ELISA组各研究间异质性有所下降,但仍未消除。目前对于血清S100 $\beta$ 、NSE水平与SAE相关性的研究较少,样本量不足,统计学效能受到影响,尚需进一步开展更多大样本量的可靠研究。采用ELISA法检测血清S100 $\beta$ 、NSE水平的不同研究间统计学异质性较前下降,因该方法具有高特异性和灵敏度,可以更好地检测血清S100 $\beta$ 、NSE水平。

本文为了进行高质量的系统评价,制定了严格的文献纳入和排除标准,全面收集相关文献,严格控制偏倚的产生。但仍然存在一些潜在的局限性。首先,由于纳入的相关文献数量较少,样本量有限,对造成异质性高的协变量不能进行回归分析,结论的可靠性需要更大样本量的研究进行验证。其次,目前关于SAE患者血清S100 $\beta$ 、NSE水平的相关研究少,部分原始研究样本量较小,而且受语言限制,只纳入了中英文,也没有对相关灰色文献进行检索,因此有可能存在发表偏倚。最后,纳入研究的受试人群均来源于中国,一定程度上影响了该项研究结论的外推性,所以需要开展更多源于不同国家的大样本研究。

综上所述,血清S100 $\beta$ 、NSE水平升高可能会增加SAE的发生风险,动态监测其变化有助于早期发现和诊断SAE,为早期临床干预和治疗提供指导。本次系统评价受纳入文献数量限制,上述结论尚需进一步的高质量大样本试验来验证。

#### 参考文献:

- [1] Dellinger RP, Schorr CA, Levy MM. A users' guide to the 2016 Surviving Sepsis Guidelines[J]. *Intensive Care Med*, 2017, 43(3): 299-303.
- [2] 曹钰, 柴艳芬, 邓颖, 等. 中国脓毒症/脓毒性休克急诊治疗指南(2018)[J]. *感染、炎症、修复*, 2019, 20(1): 3-22.
- [3] 肖宏涛, 李晓亮, 李琰光, 等. 危重烧伤合并脓毒症相关性脑病患者血清IL-6、Ghrelin、NSE水平及临床价值[J]. *中华医院感染学杂志*, 2022, 32(7): 1055-1060.
- [4] Aurélien M, Cássia R, Eleonore B, et al. Septic-Associated Encephalopathy: a Comprehensive Review [J]. *Neurotherapeutics*, 2020, 17(2): 392-403.
- [5] Barichello T, Sayana P, Giridharan VV, et al. Long-Term Cognitive Outcomes After Sepsis: a Translational Systematic Review[J]. *Mol Neurobiol*, 2018, 56(1): 186-251.
- [6] Ehler J, Saller T, Wittstock M, et al. Diagnostic value of NT-proCNP compared to NSE and S100B in cerebrospinal fluid and plasma of patients with sepsis-associated encephalopathy[J]. *Neurosci Lett*, 2019, 692: 167-173.
- [7] Zhang LN, Wang XH, Wu L, et al. Diagnostic and Predictive Levels of Calcium-binding Protein A8 and Tumor Necrosis Factor Receptor-associated Factor 6 in Sepsis-associated Encephalopathy: A Prospective Observational Study[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2016, 129(14): 1674-1681.
- [8] 赵孝开, 李晓亮, 肖宏涛, 等. 血清NSE、S100 $\beta$ 、IL-6与烧伤患者脓毒症相关性脑病的相关性分析[J]. *中国烧伤创疡杂志*, 2020, 32(6): 406-408.
- [9] 陈兴旺, 丁华, 姚志军, 等. 血清及脑脊液S-100 $\beta$ 蛋白在重症监护室脓毒症脑病患者的临床价值[J]. *齐齐哈尔医学院学报*, 2019, 40(8): 936-938.
- [10] 余国亮, 崔可, 姜敏娟, 等. 脓毒症相关性脑病患者血清Ghrelin与脑损伤严重程度的研究[J]. *中华医院感染学杂志*, 2020, 30(11): 1655-1658.
- [11] 占凌辉, 蔡秋雅, 王金领, 等. 血清神经元特异性烯醇化酶水平与脓毒症相关性脑病的关系[J]. *内科急危重症杂志*, 2013, 19(2): 106, 109.
- [12] 李晓亮, 谢江帆, 叶向阳, 等. 脑缺血缺氧性损伤标志物在烧伤脓症患者脓毒症相关性脑病早期诊断中的价值[J]. *中华烧伤杂志*, 2021, 38(1): 21-28.
- [13] 王晖, 余广炜, 陈存荣, 等. 脓毒症相关性脑病患者血清S100 $\beta$ 、NSE及TCD的观察[J]. *中外医学研究*, 2020, 18(31): 61-63.
- [14] 李康, 刘博, 段颖, 等. 血清NSE、S100 $\beta$ 、IL-6对脓毒症相关性脑病发生率及脓症患者预后的影响[J]. *临床医学研究与实践*, 2019, 4(1): 81-82.
- [15] 廖谷清. 脓毒症脑病患者血清和脑脊液S100B浓度与脑电图异常的关系[J]. *中国现代医生*, 2017, 55(8): 8-10.
- [16] 黄若兰, 陈铭泰, 王玲, 等. 脓毒症相关性脑病的危险因素分析[J]. *实用心脑血管病杂志*, 2015, 23(12): 152-153.
- [17] 姚波. 血清S100 $\beta$ 在诊断脓毒症脑病中的意义[D]. 长沙: 中南大学, 2013.
- [18] 蒙振发, 李以萍, 谭德敏, 等. 血清TNF- $\alpha$ 、NSE、MCP-1联合检测对脓毒症相关性脑病早期诊断价值[J]. *河北医学*, 2020, 26(10): 1596-1600.
- [19] 赵春刚, 曹昌萌, 何洋, 等. 脓症患者发生脓毒症相关性脑病的危险因素[J]. *贵州医科大学学报*, 2022, 47(3): 358-362.
- [20] 张超, 张艳敏, 瞿娟娟, 等. 大株红景天治疗脓毒症相关性脑病疗效及其对血清、脑脊液中S100B蛋白的影响[J]. *临床急诊杂志*, 2018, 19(10): 673-676.

收稿日期: 2022-07-02; 修回日期: 2022-07-26

编辑/肖婷婷