

## · 综述 ·

## 脓毒症相关性脑病临床诊疗的研究进展

王琦 马宏炜 吴优 李婧 张西京

空军军医大学第一附属医院重症医学科, 西安 710000

通信作者: 张西京, Email: zhangxj918@163.com

**【摘要】** 脓毒症相关性脑病(SAE)作为脓毒症常见并发症,是指在无直接中枢神经系统(CNS)感染的情况下引起的弥漫性脑功能障碍。高达70%的脓毒症患者出现SAE,全球脓毒症发病率为3 000万~4 890万例/年,每年死亡人数高达1 100万例,占全球死亡总人数的20%,是脓毒症患者死亡的独立风险因素之一。早期诊断SAE并进行脑保护干预具有重要临床意义。目前用于SAE诊断的脑功能评估手段,如格拉斯哥昏迷评分(GCS)、重症监护病房意识模糊评估法(CAM-ICU)、脑电图(EEG)及颅脑计算机断层扫描(CT)或磁共振成像(MRI)等影像学检查,普遍存在敏感性和特异性不足、结果判读主观性强等显著局限性。本文立足SAE发病机制的最新进展,并从炎症相关指标、内皮及神经元损伤指标、代谢物指标等多个方面,系统地梳理可能与SAE发病相关的生物标志物,从而为SAE的临床诊疗提供新思路。

**【关键词】** 脓毒症; 脓毒症相关性脑病; 发病机制; 生物标志物

**基金项目:** 国家自然科学基金面上项目(82272190); 国家自然科学基金青年项目(82202367)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20250113-00047

### Research progress in clinical diagnosis and treatment of sepsis-associated encephalopathy

Wang Qi, Ma Hongwei, Wu You, Li Jing, Zhang Xijing

Department of Intensive Care Unit, Xijing Hospital, Air Force Military Medical University, Xi'an 710000, China

Corresponding author: Zhang Xijing, Email: zhangxj918@163.com

**【Abstract】** Sepsis-associated encephalopathy (SAE) is a common complication of sepsis, referring to a diffuse brain dysfunction caused by sepsis in the absence of direct central nervous system (CNS) infection. SAE occurs in up to 70% of patients with sepsis. Globally, the annual incidence of sepsis ranges from 30.0 to 48.9 million cases, resulting in approximately 11 million deaths per year, which accounts for 20% of all global mortalities. SAE is identified as an independent risk factor contributing to the increased mortality rate among these patients. Early diagnosis of SAE and related cerebral protection interventions hold significant clinical importance. Currently, the main indicators of brain function for sepsis patients include Glasgow coma score (GCS), confusion assessment method for the intensive care unit (CAM-ICU), electroencephalogram (EEG), brain CT or magnetic resonance imaging (MRI) and other related imaging changes, which have the problems of low sensitivity, poor specificity, and non-objective evaluation of the results of the diagnosis of SAE. This article focuses on the latest progress in the pathogenesis of SAE and systematically reviews potential biomarkers related to the onset of SAE from multiple aspects, including inflammatory markers, endothelial and neuronal injury markers, and metabolic markers. This will provide new insights for the clinical diagnosis and treatment of SAE.

**【Key words】** Sepsis; Sepsis-associated encephalopathy; Pathogenesis; Biomarker

**Fund program:** National Natural Science Foundation of China (82272190); National Natural Science Foundation of China (82202367)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20250113-00047

脓毒症是全球重症医学界面临的主要医疗健康问题。据 *Lancet* 最新统计报道,全球脓毒症发病率为3 000万~4 890万例/年,每年死亡人数高达1 100万例,占全球死亡总人数的20%,也是重症监护病房(intensive care unit, ICU)患者的首位死亡原因<sup>[1]</sup>。脓毒症相关性脑病(sepsis-associated encephalopathy, SAE)作为脓毒症常见并发症,与疾病的进展关系密切。SAE的发生率较高,研究数据显示可达70%<sup>[2]</sup>, SAE与多器官功能衰竭密切相关,已被明确为影响脓毒症患者预后的独立危险因素<sup>[3]</sup>。因此,早期识别SAE并进行相应的脑保护干预对于减少后遗症、提高生活质量具有重要意义。

SAE是指在无明确的中枢神经系统(central nervous

system, CNS)感染证据的情况下,继发于全身体内感染的一种弥漫性脑功能障碍<sup>[3]</sup>。SAE的发生涉及多种相互交织的病理生理学机制,如血管损伤、内皮细胞激活、血脑屏障(blood-brain barrier, BBB)破坏、脑信号转导改变、神经炎症和细胞凋亡等<sup>[2]</sup>。SAE的临床表现多样:①在脓毒症急性期,患者表现为住院期间精神、记忆、注意力、定向等异常,严重时可出现谵妄、昏迷等神经系统症状<sup>[4]</sup>。②约30%的脓毒症幸存者出院后出现长期脑功能障碍,表现为3~6个月内发生认知功能障碍、焦虑抑郁、创伤后应激障碍(post-traumatic stress disorder, PTSD)等后遗症<sup>[5-7]</sup>。现阶段,SAE的诊断仍是排除性诊断,尚缺乏明确的客观诊断指标。在脑功能评估方面,ICU医生主要通过评分系统[如格拉斯

哥昏迷评分(Glasgow coma score, GCS)、ICU 意识模糊评估法(confusion assessment method-ICU, CAM-ICU)等]、影像学资料[如 CT、磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)、脑电图(electroencephalography, EEG)等]方式进行,但存在诊断复杂、难以均一化、敏感度和特异度低、结果评判不客观等问题。因此,现阶段探索 SAE 相关的新型生物标志物对于其临床诊疗具有重要意义。本文围绕 SAE 的最新发病机制,从目前的临床诊断和治疗出发,对 SAE 诊断相关的生物标志物的进展进行综述,旨在为后续 SAE 的临床诊疗提供一定的理论依据。

## 1 SAE 的病理生理学机制

SAE 涉及的机制可能包括 BBB 破坏、神经胶质细胞活化、脑灌注和代谢改变、神经炎症、氧化应激反应、线粒体功能障碍和细胞凋亡,各种机制之间相互联系。SAE 的核心病理改变在于神经炎症介导的小胶质细胞和星形胶质细胞持续激活。与此同时,充足的脑血流灌注则是保障脑功能稳态不可或缺的生理基础。而在 SAE 发病过程中,多伴随脑灌注的下降。脓毒症相关的脑灌注不足与微循环障碍造成脑能量供应短缺,致使神经元电生理特性及功能异常,引发认知功能障碍。同时,大脑结构亦受累,表现为白质和灰质的变性萎缩<sup>[8]</sup>。BBB 作为维持脑功能稳态的重要解剖结构,脓毒症环境下 BBB 功能障碍构成了 SAE 发生的重要起始机制<sup>[9]</sup>。脓毒症状态下,脑微血管内皮细胞损伤导致其紧密连接蛋白表达下调。同时,内皮细胞表面的脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)通过与 Toll 样受体 4(toll-like receptor 4, TLR4)结合,触发细胞因子释放。这些细胞因子连同活性氧(reactive oxygen species, ROS)等介质,共同激活并上调基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)的表达。活化的 MMP 进而降解关键紧密连接蛋白[如闭锁小带蛋白-1(zonula occluden-1, ZO-1)、闭合蛋白(Occludin)、封闭蛋白(Claudin)]及连接黏附分子,破坏 BBB 的完整结构,增加其通透性。受损的 BBB 允许炎症因子等有害物质进入脑实质,最终促进 SAE 的发生<sup>[10]</sup>。脑内胶质细胞的活化是推动 SAE 进展的中心环节。在脓毒症状态下, BBB 的完整性一旦受损,会促使原本处于静息状态的小胶质细胞迅速向促炎性 M1 表型转化,加速炎症进程。持续活化的小胶质细胞驱动炎症因子和 ROS 生成增加,形成自我强化的恶性循环,加剧 BBB 损伤;此外,活化的小胶质细胞可触发星形胶质细胞内核转录因子- $\kappa$ B(nuclear factor- $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B)和 NOD 样受体蛋白 3(NOD-like receptor protein 3, NLRP3)炎症小体信号通路的激活,进而驱动星形胶质细胞向神经毒性 A1 表型极化,星形胶质细胞的表型转换进一步放大了神经元的损伤程度。神经元损伤主要涉及神经炎症、氧化应激及线粒体功能障碍等多重因素。炎症反应释放的大量细胞因子,通过其受体信号级联,可触发神经元发生坏死性凋亡等多种程序性死亡。同时,免疫细胞活化驱动的神经炎症级联反应使脑组织代谢与能量需求急剧升高,引发氧化应激及线粒体功能障碍。此代谢失衡状态进一步加剧了神经胶质细胞和

神经元的凋亡进程<sup>[11-12]</sup>。

## 2 SAE 的临床诊疗

SAE 的诊断目前尚无统一的标准,主要采取排除性诊断,即在确定患者存在颅外感染并排除大脑的直接感染、代谢性脑病等脑部疾病后,结合临床症状和辅助检查进行诊断。SAE 以弥漫性脑功能障碍为主要特征,其核心临床表现是精神状态异常,尤其以意识及认知障碍为主。在 SAE 早期,认知功能改变多见,表现为躁动、谵妄及感知觉减退。随着病情进展至 SAE 后期,意识障碍更为突出,呈现嗜睡、昏睡乃至昏迷等渐进性改变。SAE 即便治愈,仍存在长期的认知功能缺陷、焦虑抑郁及自理能力的改变。诊断 SAE 的 2 个关键条件是排除颅内感染并伴有脑功能损伤<sup>[13]</sup>。颅内感染的排除主要通过脑脊液的生化检验及病原生物学检查[包括二代测序技术(next-generation sequencing, NGS)检查及培养]。在此基础上通过量表评估脑功能损伤情况。SAE 患者精神状态的评估常采用 GCS 和 CAM-ICU。评估流程:首先进行 GCS 评分,若得分<15 分,需警惕 SAE 发生的可能性;随后需实施 CAM-ICU 评估。CAM-ICU 是当前国际公认的诊断谵妄及其严重程度的标准化方法,被视为谵妄筛查的金标准。应用 CAM-ICU 工具进行谵妄评估前,必须先评估患者的镇静深度。若 Richmond 躁动-镇静评分(Richmond agitation-sedation scale, RASS)为 -4 分或 -5 分,提示患者处于深度镇静或无意识状态,应终止后续 CAM-ICU 评估流程;仅当 RASS 评分≥-3 分时,方可继续实施 CAM-ICU 评估以明确谵妄状态。如果患者同时具备“意识状态急性改变或波动”和“注意力不集中”,以及具备“思维混乱”或“意识水平改变”其中 1 项,即可诊断患者存在谵妄,即 CAM-ICU 评估结果为阳性。CAM-ICU 评估聚焦于精神状态急性变化或波动、注意障碍、意识水平异常及思维不连贯。若患者呈现前 2 项特征(精神改变+注意障碍),并叠加后 2 项特征(意识水平改变或思维不连贯)中的任一表现,即可确立谵妄诊断。该诊断是临床识别 SAE 的重要依据。

此外,需对患者进行详尽的神经系统体格检查,阳性体征常提示局灶性神经系统损伤的存在。对于脓毒症患者,应完善 EEG、影像学检查及实验室检查等进行全面评估。对 110 例脓毒症患者入院 EEG 的分析表明,EEG 以 δ 波(33%)和 θ 波(48%)为主,三相波发生率为 6%,抑制波形比例<3%,低电压(65%)和无脑电活动(25%)常见;重要的是,周期性放电、Synek 分级≥3 级、Young 分级>1 级均被识别为患者死亡和谵妄的独立危险因素<sup>[14]</sup>。Nielsen 等<sup>[15]</sup>采用连续脑电图(continuous EEG, cEEG)对 102 例脓毒症患者进行监测,结果显示, cEEG 虽未发现 SAE 的特征性脑电波形,但在谵妄的鉴别诊断方面表现出优势,其临床价值主要体现在评估疾病严重程度及预测患者预后方面。CT 可发现整体白质变化;高达 70% 的 SAE 临床确诊患者可出现 MRI 异常表现,主要包括缺血、脑白质病、血管性水肿和脑萎缩等。实验室检查包括炎症相关标志物、神经损伤相关标志物、代谢相关标志物的检测等。

目前, SAE 在临床实践中尚无特效疗法, 其管理以对症支持治疗为主。相应的治疗原则包括基于药敏试验的抗菌药物治疗、激素治疗抑制炎症反应、血液透析减少循环中的毒素、保护支持器官功能(如体外膜肺氧合(extracorporeal membrane oxygenation, ECMO)、人工肝等)、维持内环境稳态。如果 SAE 发病过程中发生脑血流障碍, 应积极进行液体复苏和使用血管升压药, 控制继发性脑损伤因素, 维持足够的氧合水平和血压, 应用镇静剂防止躁动或严重自主神经功能障碍引起的继发性损伤<sup>[7]</sup>。

### 3 SAE 诊断生物标志物(表 1)

#### 3.1 炎症相关生物标志物

**3.1.1 S100 钙结合蛋白 A8(S100 calcium binding protein A8, S100A8):** S100A8 是一种由 93 个氨基酸组成的蛋白质, 主要表达于免疫细胞和血管内皮细胞<sup>[16]</sup>。S100A8 蛋白包含一个带电荷的螺旋-环-螺旋(helix-loop-helix, HLH)结构域。在胞外环境中, S100A8 主要通过与细胞膜表面 TLR4 结合, 进而激活细胞内信号转导通路。在炎症过程中, 由中性粒细胞或单核细胞分泌的 S100A8 可诱导 ROS 累积, 并通过释放炎症因子进一步激化炎症反应, 此过程可导致 BBB 损伤, 并参与 SAE 的发生发展。Zhang 等<sup>[17]</sup>通过酶联免疫吸附试验(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)测定血浆中 S100A8 水平, 发现 SAE 患者外周血 S100A8 水平升高; 使用 S100A8 诊断 SAE 的特异度较高, 但敏感度较低。Dong 等<sup>[18]</sup>的研究表明, 细胞外蛋白 S100A8 可能在 SAE 的病理进程中起关键作用。因此, S100A8 可能作为一个潜在的生物标志物, 用于评估 SAE 的发生发展。

**3.1.2 肿瘤坏死因子受体相关因子 6(tumor necrosis factor receptor-associated factor 6, TRAF6):** TRAF6 是重要的泛素连接酶, 介导肿瘤坏死因子受体(tumor necrosis factor receptor, TNFR)家族与白细胞介素-1受体(interleukin-1 receptor, IL-1R)/TLR 家族相互作用的重要信号转导因子, 可参与机体炎症反应及细胞增殖、侵袭等生物调控。TRAF6 是炎症转导途径关键因子, 可促进炎症反应的发生发展。该分子水平升高可能与单核巨噬细胞活化的关系密切, 因此其可能通过调控免疫功能、增加脑区的外周免疫细胞浸润发挥重要作用。Zhang 等<sup>[17]</sup>通过对 SAE 患者与健康对照人群的临床数据, 研究显示, SAE 患者外周血清 TRAF6 水平显著升高, 且其升高幅度与疾病严重程度呈正相关。因此, 检测 TRAF6 水平有望为 SAE 的诊断、病情评估及预后判断提供重要的生物学依据。

**3.1.3 可溶性髓样细胞触发受体 -1(soluble triggering receptor expressed on myeloid cell-1, sTREM-1):** sTREM-1 是由巨噬细胞、单核细胞、中性粒细胞等合成分泌的一种跨膜蛋白, 能够促进炎症因子产生, 放大炎症级联反应。当机体被感染时, TREM-1 会结合跨膜蛋白从而上调肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)和 IL 水平, 促进炎症反应<sup>[19]</sup>。雷明雨等<sup>[20]</sup>的研究显示, SAE 患者血清 sTREM-1 水平升高, sTREM-1 是影响脓毒症患者并发 SAE 的危险因素, 可能由于高水平

的 sTREM-1 促进促炎因子的产生, 激活神经炎症因子, 从而导致 SAE 患者的病情加重。因此, sTREM-1 可能作为 SAE 早期诊断的指标之一。

**3.1.4 正五聚蛋白 3(pentraxin 3, PTX3):** PTX3 是一种急性反应期蛋白, 能够结合可溶性受体, 并对免疫防御和细胞凋亡等过程造成影响。PTX3 主要由免疫细胞和血管内皮细胞产生, 发挥重要的免疫防御功能。该蛋白通过与补体成分 C1q 结合, 调节补体经典途径的激活, 进而促进对死亡微生物和细胞的清除。炎症发生时, 血管炎症的反应明显, 血管内皮细胞被破坏, 释放大量 PTX3, 内皮细胞功能障碍及 BBB 破坏是 SAE 的核心病理环节。因此, PTX3 的血清水平测定在 SAE 的早期诊断和病情评估中展现出潜在的临床应用价值<sup>[21]</sup>。

#### 3.2 脑损伤相关标志物

**3.2.1 钙结合蛋白 S100 β:** S100 β 是相对分子质量为 21 000 的酸性钙结合蛋白, 主要由星形胶质细胞和少突神经胶质细胞分泌, 大量存在于 CNS 中。作为调控钙稳态的关键指标, 其在脑损伤的实验室评估中应用广泛。在 SAE 患者中, 血清和脑脊液 S100 β 水平升高, 提示大脑星形胶质细胞受损及 BBB 破坏。SAE 时, 脑内微循环障碍导致缺血缺氧、炎症因子直接作用及脑代谢异常使神经毒性物质增加等各种因素, 最终使脑内皮细胞和星形胶质细胞受损和凋亡增加, BBB 破坏, 导致脑损害。据 Meta 分析表明, 脓毒症患者血清 S100 β 水平升高与发生 SAE 和死亡相关。因此, 血清 S100 β 水平可能作为 SAE 诊断和预测预后的指标之一<sup>[22]</sup>。虽然 S100 β 诊断 SAE 的敏感度高达 85.4%, 但特异度仅为 67.2%<sup>[23]</sup>, 除星形胶质细胞外, 软骨细胞也可表达 S100 β, 当这些细胞受损时 S100 β 水平也会升高, 故 S100 β 敏感度较高, 但特异性不强。

**3.2.2 神经元特异性烯醇化酶(neuron specific enolase, NSE):** NSE 是糖酵解途径中烯醇化酶的同工酶形式, 在脑组织中高表达。与 S100 β 蛋白类似, NSE 可作为脑损伤、缺血缺氧性脑病、脑卒中等神经系统病变的生物标志物。在 SAE 患者中, 可观察到血清 NSE 水平显著上升。NSE 作为一种酸性蛋白广泛分布于神经组织, 其在血清和脑脊液中的基础浓度极低。当发生颅脑损伤时, 神经元坏死崩解导致胞内 NSE 大量释放至细胞间隙和脑脊液中。因此, SAE 患者血清 NSE 浓度与神经元损伤程度及 BBB 功能障碍密切相关, 监测其水平有助于评估 SAE 患者的神经损伤状况及疾病进展。有 Meta 分析显示, SAE 患者的血清 NSE 水平高于脓毒症非脑病对照组, 可准确识别有 SAE 风险的患者并实施适当的干预策略, 以降低发病率并改善神经系统预后<sup>[24]</sup>。然而, 值得说明的是, NSE 在诊断 SAE 时的敏感度和特异度不足, 可能影响其结果的可靠性。

**3.2.3 神经丝轻链(neurofilament light chain, NFL):** NFL 是神经丝蛋白(neurofilament, NF)中一种高表达的细胞骨架成分, 轴突损伤后可大量释放入血, 进而在血液和脑脊液中被找到。NF 的磷酸化(主要发生于其重链和中链亚基)有助

于细胞骨架结构,尤其是轴突的成熟和稳定,并促进轴突转运,包括线粒体转运和能量转运。NFL已被确定为神经系统疾病诊断和预测预后的生物标志物,包括多发性硬化症、阿尔茨海默病、术后谵妄和创伤性脑损伤<sup>[25]</sup>。有证据表明,SAE 患者血浆和脑脊液中 NFL 水平显著升高,且升高幅度与不良预后呈正相关。Ehler 等<sup>[26]</sup>研究显示,NFL 异常升高不仅与病死率升高存在关联,还会加剧神经功能缺损及认知障碍进程。基于 NFL 在 SAE 发生发展中的核心作用,该蛋白被视为诊断脓毒性休克患者并发 SAE 及监测疾病进展的潜在生物标志物。此外,监测 NF 的磷酸化水平可用于确定与远端轴突细胞能量代谢相关的线粒体轴突转运水平,进而评估 SAE 治疗期间的进展。考虑到影响 NFL 水平的经验性混杂因素仍然较多,与全身性炎症过程存在潜在相关性<sup>[27]</sup>,单一使用 NFL 预测 SAE 的可靠性略显不足。

**3.2.4 泛素 C 末端水解酶-L1(ubiquitin carboxy-terminal hydrolases-L1, UCH-L1):** UCH-L1 作为一种去泛素化酶,通过去泛素化活性稳定细胞内的泛素单体,该功能与神经退行性疾病的发生以及生殖细胞的发育过程密切相关。UCH-L1 是大脑组织中含量较高的蛋白质之一,存在于神经元的细胞质中。SAE 发生时神经元损伤和神经元轴突完整性的丧失均会使 UCH-L1 释放入血,导致血清 UCH-L1 水平升高<sup>[28]</sup>。有研究表明,UCH-L1 的表达升高能够通过促进 TNF-α 等促炎因子的分泌,激活神经元中 NR-κB 信号通路,加重神经元损伤<sup>[29]</sup>。研究证实,UCH-L1 是氧化应激的关键作用底物,当其被氧化修饰后,UCH-L1 蛋白功能丧失,酶活性受到显著抑制,导致去泛素化能力缺失。这一功能缺陷阻碍泛素 - 蛋白酶体系统(ubiquitin-proteasome system, UPS)中靶蛋白与泛素分子的有效分离,进而引发神经元内泛素化 / 去泛素化动态平衡失调。最终造成 β- 淀粉样蛋白(amyloid β-protein, Aβ)等毒性蛋白的异常蓄积,促使神经元退行性病变的发生<sup>[30]</sup>。Wu 等<sup>[31]</sup>通过一项纳入 105 例 SAE 患者的前瞻性研究证实,UCH-L1 和神经胶质纤维酸性蛋白(glial fibrillary acidic protein, GFAP)的早期升高是预测患者不良预后及生活质量下降的有效指标,为 SAE 的早期诊断开拓了新方向。

### 3.3 其他生物标志物

**3.3.1 代谢途径:** 代谢紊乱是脓毒症的突出表现。脓毒症引起全身氨基酸代谢的紊乱,进而影响脑部的氨基酸代谢。在 SAE 的发展过程中,4-羟基苯乙酸(4-hydroxyphenylacetic acid, 4-HPA)可能通过肠脑轴发挥间接刺激作用或通过肠道菌群的其他代谢物发挥作用,如对羟基苯甲酸、苯基乙酸和 4-甲氧基苯基乙酸<sup>[32]</sup>。Zhu 等<sup>[33]</sup>的研究鉴定了 63 种代谢物,这些代谢物在 SAE 组与对照组之间存在显著差异,且 4-HPA 水平与意识障碍的严重程度之间存在相关性,提示其可能是 SAE 的潜在生物标志物,可用于预测患者预后。An 等<sup>[34]</sup>研究表明,脓毒症患者血浆 4-HPA 水平与脓毒症相关性肾损伤的严重程度相关。因此,4-HPA 作为一种氨基酸代谢物,可能在 SAE 的早期诊断中发挥重要作用。

**3.3.2 内皮糖萼:** 内皮糖萼是一种覆盖于血管内皮细胞表面的高度动态网状结构,富含硫酸肝素,并与多种蛋白聚糖及糖蛋白[如选择素、血管细胞黏附分子(vascular cell adhesion molecule, VCAM)、细胞间黏附分子(intercellular adhesion molecule, ICAM)]相连。该结构不仅介导血液与血管壁之间的机械信号转导,同时也发挥保护内皮细胞的作用。在重症炎症状态下,糖萼成分会发生脱落并释放入血,从而可在循环系统中被检出。鉴于循环糖萼降解产物水平的变化与 SAE 的发生发展显著相关,且独立于传统神经元损伤标志物或认知功能评估指标,故其被认为是一种具有潜在价值的 SAE 血清学生物标志物。据 Meta 分析显示,SAE 患者 VCAM 或 ICAM 水平显著升高<sup>[35]</sup>。因此,糖萼降解产物可能作为早期 SAE 的生物标志物,为临床的早期干预提供机会。

**3.3.3 血清 VCAM-1(serum VCAM-1, sVCAM-1):** sVCAM-1 可通过激活白细胞募集和组织炎症来调节内皮功能,参与 BBB 的白细胞 - 内皮细胞交互<sup>[36]</sup>。在脓毒症急性期可观察到脑组织出现特征性损伤,表现为血管内皮功能异常、神经胶质细胞异常激活及氧化应激损伤等病理过程,其中海马及额叶皮层区域呈现显著选择性损害。而内皮功能障碍可能是脓毒症诱导的多器官衰竭,尤其是 SAE 发展的核心<sup>[37]</sup>。sVCAM-1 存在于血浆中,反映细胞炎症状态并与内皮功能障碍相关。Su 等<sup>[38]</sup>的临床研究表明,入院时 VCAM-1 水平较入院时乳酸和其他黏附分子水平更能预测 SAE。

**3.3.4 中枢肾素 - 血管紧张素系统(renin-angiotensin system, RAS)轴:** CNS 内存在独立的 RAS,应激状态下 RAS 显著激活,RAS 过度活化将引起焦虑等脑功能异常活化表现。其中血管紧张素 II (angiotensin II , Ang II )可以通过与血管紧张素 II 1型受体(angiotensin II type 1 receptor, AT1R)结合激活 NF-κB 信号通路并促进微血管内皮细胞内 ICAM-1 的表达,最终破坏 BBB,促进脑水肿形成<sup>[39]</sup>。最新研究表明,尽管外周肾素不能透过 BBB,但中枢神经存在独特的 RAS-Mas 对抗体系<sup>[40]</sup>。神经元上广泛表达 AT1R 和 AT2R,既往研究表明,血管紧张素转换酶(angiotensin-converting enzyme, ACE)产生的 Ang II 可作为兴奋性递质直接影响神经元电活动,其在海马区参与学习记忆形成;在应激条件下下丘脑室旁核(paraventricular nucleus of hypothalamus, PVN) 区 RAS 体系被显著激活,其与应激反应及焦虑行为的产生密切相关<sup>[41]</sup>。在 Shimizu 等<sup>[42]</sup>的基础研究中,经脑室内途径给予 LPS 可显著诱导下丘脑、海马及小脑内 IL-1β 表达上调;而应用 ACE 抑制剂赖诺普利或 AT1R 拮抗剂氯沙坦进行干预,则能有效抑制 IL-1β 的产生,进而减轻炎症反应;提示 Ang II 信号通路参与介导颅内感染的炎症进程。

**3.3.5 微小 RNA(microRNA, miRNA):** miRNA 作为一类内源性的小分子非编码 RNA,通过精准调控靶基因表达,深度参与细胞分化、增殖、凋亡、能量代谢及稳态维持等关键生物学过程;其表达或功能的失调已被证实与多种重症的发生发展及病理进程密切相关<sup>[43]</sup>。miRNA 作为神经退行性

表 1 脓毒症相关性脑病(SAE)的生物标志物

生物标志物	生物学功能	与 SAE 相关的证据
炎症相关标志物	S100A8 蛋白普遍表达于循环粒细胞、单核细胞及活化巨噬细胞。在炎症状态下,该蛋白可由中性粒细胞和单核细胞等免疫细胞活化后分泌至胞外环境,进而参与炎症进程。其核心作用机制涉及与细胞膜表面 TLR4 的特异性结合,从而介导胞内信号通路的活化	Zhang 等 <sup>[17]</sup> 的前瞻性研究中,入组 57 例脓毒症患者和 29 例 SAE 患者(SAE 被定义为存在脓毒症且符合排除标准的脑功能障碍),结果显示,SAE 患者外周血 S100A8 水平升高,可能与 SAE 的严重程度有关,并可预测 SAE 预后。S100A8 水平为 1.93 μg/L 时,诊断 SAE 的特异度为 92.90%,敏感度为 69.00%,AUC=0.86(95%CI 为 0.76~0.95);S100A8 水平为 2.41 μg/L 时,预测 SAE 患者 28 d 病死率的特异度为 90.00%,敏感度为 73.70%
TRAF6	TRAF6 作为泛素连接酶,是炎症转导通路的关键因子。本身不是直接的感染指标,可结合表面受体,并募集其他蛋白形成能够促进细胞反应的多蛋白信号转导复合体。TRAF6 具有独特的受体结合特异性,并主要在心脏、大脑等多种组织中表达	Zhang 等 <sup>[17]</sup> 的前瞻性研究中,入组 57 例脓毒症患者和 29 例 SAE 患者(SAE 被定义为存在脓毒症且符合排除标准的脑功能障碍),结果显示,SAE 患者外周血 TRAF6 水平升高,可能与 SAE 的严重程度有关,TRAF6 相对水平为 1.44,诊断 SAE 的特异度为 85.70%,敏感度为 86.20%,AUC=0.94(95%CI 为 0.88~0.99)
sTREM-1	TREM-1 是一种表达于髓样细胞的免疫球蛋白超家族活化受体,在急性炎症反应时可释放入血液中,形成 sTREM-1,在细菌感染时显著升高。下游靶点主要包括促炎细胞因子和趋化因子等。如 TREM-1 的激活可增加 IL-8、MCP-1、TNF-α 等炎症前化学增活素的分泌,促进炎症因子的产生,放大炎症级联反应	雷明雨等 <sup>[20]</sup> 的回顾性研究中,入组 120 例脓毒症患者和 50 例 SAE 患者(SAE 的诊断标准为额外感染和精神状态受损),结果显示,SAE 患者血清 sTREM-1 水平升高( $P<0.05$ ),提示 sTREM-1 对 SAE 患者的早期诊断有一定价值
PTX3	PTX3 主要由免疫细胞(如单核/巨噬细胞、嗜中性粒细胞)及血管相关细胞(如内皮细胞、平滑肌细胞)在 IL-1β、TNF-α、LPS 等炎症刺激下产生,可促进免疫细胞的吞噬作用,还可通过激活补体系统增强机体的免疫反应	雷明雨等 <sup>[20]</sup> 的回顾性研究中,入组 120 例脓毒症患者和 50 例 SAE 患者(SAE 的诊断标准为额外感染和精神状态受损),结果显示,SAE 患者血清 PTX3 水平升高( $P<0.05$ ),提示 PTX3 对 SAE 患者的早期诊断有一定价值
脑损伤标志物	S100β 主要存在于脑组织中,由星形胶质细胞和少突胶质细胞分泌,参与钙稳态。当脑损伤或 BBB 受损时,脑脊液内 S100β 蛋白表达迅速升高,并通过 BBB 进入外周血,是 CNS 受损的早期标志物之一,是脑损伤的一个特定指标	Meta 分析纳入 28 项研究,包括 1401 份 SAE 患者血清样本和 1591 份无脑病的脓毒症患者血清样本,结果显示,SAE 患者血清 S100β 水平高于无脑病的脓毒症对照组 [ $MD=0.49$ (95%CI 为 0.37~0.60), $Z=8.29$ , $P<0.000\ 01$ ] <sup>[22]</sup> 蒋国群和周新林 <sup>[45]</sup> 的前瞻性研究中,纳入 64 例脓毒症患者和 26 例 SAE 患者(SAE 的诊断标准是存在与脓毒症相关的弥漫性脑功能障碍,但无证据表明其为原发性脑部感染),多因素 Logistic 回归分析结果显示,S100β 可作为预测脓毒症患者发生 SAE 的潜在生物标志物 [ $OR=4.673$ (95%CI 为 2.262~7.084), $P<0.001$ ]
NSE	NSE 是一种酸性蛋白质,主要存在于神经组织和神经内分泌组织中,几乎是神经元和神经内分泌细胞特有的细胞质酶。受损的神经细胞会释放 NSE 进入血液。NSE 是脑损伤、缺血缺氧性脑病、脑卒中等的生化标志物	Meta 分析纳入 22 项研究,包括 1361 份 SAE 患者血清样本和 1580 份无脑病的脓毒症患者血清样本,结果显示,SAE 患者血清 NSE 水平高于无脑病的脓毒症对照组 [ $SMD=1.93$ (95%CI 为 1.51~2.35), $P<0.001$ ] <sup>[24]</sup> 。提示在脓毒症患者中, NSE 水平升高与伴随 SAE 的可能性增加和病死率升高之间存在显著关联
NFL	NFL 是神经丝蛋白的一种高表达的细胞骨架成分,在轴突损伤后大量释放到血液中。NFL 本身不直接引起信号活化,其浓度的变化可以作为评估神经元损伤的一个指标	Ehler 等 <sup>[26]</sup> 的前瞻性研究中,纳入 20 例脓毒性休克患者和 5 例非脓毒症患者作为对照(SAE 的评估包括神经精神检查、EEG、MRI 和谵妄筛查方法(CAM-ICU 和重症监护谵妄筛查清单)),结果显示,SAE 患者血浆 NFL 值显著升高( $P=0.011$ )
UCHL-1	UCHL-1 为去泛素化酶,在大脑和性腺中特异表达,稳定细胞内泛素单体的功能,氧化应激反应的底物	谭小田等 <sup>[46]</sup> 的前瞻性研究中,纳入 177 例脓毒症患者和 80 例 SAE 患者(SAE 的诊断标准是根据患者意识状态、颅脑 MRI 及 EEG 等检查,同时排除 CNS 感染、颅脑肿瘤、电解质紊乱及安眠药等因素引起的意识障碍),结果显示,SAE 组 UCH-L1 明显升高( $P<0.05$ ),可能预测 SAE 患者的不良预后
其他生物标志物	4-HPA 4-HPA 作为肠道微生物代谢产物,可经体循环吸收进入血,并具有诱导 Nrf2 表达的作用。Nrf2 作为关键的抗氧化应激转录调节因子,通过调控下游多种抗氧化酶及Ⅱ相解毒酶基因的表达,介导细胞抵御氧化损伤和毒性物质侵害的防御机制。因此,4-HPA 激活 Nrf2 信号通路是提升细胞整体抗氧化防御能力的重要途径	Zhu 等 <sup>[33]</sup> 的前瞻性研究中,入组 31 例 SAE 患者和 28 名匹配的健康对照者(EEG、颅脑 MRI、颅脑 CT 和经颅多普勒等辅助检查方法进行诊断),收集血浆样品,采用 GC-MS 检测代谢变化,结果显示,4-HPA 的浓度与意识障碍的严重程度之间存在相关性,4-HPA 可能是 SAE 的潜在生物标志物
内皮糖萼	内皮糖萼是覆盖在血管内皮细胞表面的一层多功能聚糖,对维持 BBB 的完整性和稳定性具有重要作用。在脑损伤中,内皮糖萼可能受到损伤或降解,导致 BBB 通透性增加、脑水肿等病理变化。内皮糖萼可介导血液与血管壁之间的机械信号转导,同时保护内皮	Meta 分析纳入 4 项病例对照研究,包括 160 例患者,结果显示,SAE 患者血浆内皮糖萼相关分子升高,可能有助于脓毒症患者认知能力下降的早期识别,可能是潜在的 SAE 标志物 <sup>[35]</sup>
sVCAM-1	sVCAM-1 是 VCAM-1 的可溶性形式,主要表达于活化的内皮细胞。在脑损伤过程中,活化的内皮细胞会释放 sVCAM-1 进入血液,可作为炎症反应的标志物。sVCAM-1 可激活白细胞募集和组织炎症调节内皮功能,参与 BBB 的白细胞-内皮细胞相互作用	Su 等 <sup>[38]</sup> 的前瞻性研究中,入组 70 例严重脓毒症患者和 23 例 SAE 患者(SAE 被定义为通过 GCS 评分和精神状态记录患者的意识水平,每日至少 2 次;SAE 的症状包括嗜睡、麻木、昏迷、精神错乱、定向障碍、躁动、易怒和 GCS 评分下降,如果出现上述症状≥2 种超过 72 h,治疗后恢复意识或病情恶化并死亡,则确认为脑病),结果显示,与非 SAE 组比较,SAE 组入院时和入院 1、4、7 d 的 sVCAM-1 水平及住院病死率明显更高(40% 比 11%, $P=0.009$ )

续表 1

生物标志物	生物学功能	与 SAE 相关的证据
其他生物标志物	中枢 RAS 轴 Ang II 可促进 ICAM-1 表达, 破坏 BBB, 促进脑水肿形成。中枢 RAS 轴激活可以引发 MAPK 和 PI3K/Akt 等信号通路的活化, 并影响下游的炎症反应、氧化应激、细胞凋亡和神经修复等靶点	余海洋等 <sup>[47]</sup> 的前瞻性临床研究中, 入组 58 例脓毒症患者, 其中 22 例严重脓毒症患者血清 ACE 水平下降, 可导致机体 Ang II 水平下降, 提示 Ang II 可作为潜在的 SAE 标志物
miRNA	脑损伤可诱导机体 miRNA 表达谱发生显著改变, 这些动态表达的 miRNA 异常变化被证实具有作为诊断脑损伤潜在生物标志物的价值	miRNA 是脑部损伤诊断和预测预后的生物标志物, 在神经损伤和脓毒症中都发挥作用, 可能是理想的 SAE 诊断和预后的生物标志物, 目前临床试验较少

注: S100A8 为 S100 钙结合蛋白 A8, TLR4 为 Toll 样受体 4, AUC 为曲线下面积, 95%CI 为 95% 置信区间, TRAF6 为肿瘤坏死因子受体相关因子 6, sTREM-1 为可溶性髓系细胞触发受体-1, TREM-1 为髓样细胞触发受体-1, IL 为白细胞介素, MCP-1 为单核细胞趋化蛋白-1, TNF- $\alpha$  为肿瘤坏死因子- $\alpha$ , PTX3 为正五聚蛋白 3, LPS 为脂多糖, S100 $\beta$  为钙结合蛋白, BBB 为血脑屏障, CNS 为中枢神经系统, MD 为均数差, OR 为优势比, NSE 为神经元特异性烯醇化酶, SMD 为标准化均数差, NFL 为神经丝轻链, EEG 为脑电图, MRI 为磁共振成像, CAM-ICU 为重症监护病房意识模糊评估法, UCHL-1 为泛素羧基末端水解酶-1, 4-HPA 为 4-羟基苯乙酸, Nr2f 为核因子 E2 相关因子 2, GC-MS 为气相色谱-质谱联用, sVCAM-1 为血清血管细胞黏附分子-1, VCAM-1 为血管细胞黏附分子-1, GCS 为格拉斯哥昏迷评分, RAS 为肾素-血管紧张素系统, Ang II 为血管紧张素 II, ICAM-1 为细胞间黏附分子-1, MAPK 为丝裂素活化蛋白激酶, PI3K 为磷脂酰肌醇 3 激酶, Akt 为蛋白激酶 B, ACE 为血管紧张素转换酶, Ang II 为血管紧张素 II, miRNA 为微小 RNA

疾病诊疗的关键调控因子, 其生物标志物价值已获得广泛验证。在脓毒症与全身炎症反应综合征(systemic inflammatory response syndrome, SIRS) 的鉴别诊断中, miRNA 表现出优于传统标志物(如降钙素原(procalcitonin, PCT) 和 C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP)) 的特异性和敏感性。其诊断价值不仅体现在脓毒症与 SIRS 的区分, 还可用于评估脓毒症严重程度分层, 为 SAE 的早期识别和干预提供新思路。基于 miRNA 的低分子量特性, 其较其他生物分子更易穿透 BBB, 这一优势使其成为脑病诊断及预后预测的潜力生物标志物<sup>[44]</sup>, 对 SAE 的诊断效力也就越高。

#### 4 总 结

SAE 是脓毒症继发的一种严重并发症, 其病理生理学机制尚未完全阐明, 且病死率居高不下, 构成 ICU 管理的重大挑战。目前临幊上缺乏针对 SAE 的明确诊断标准和规范化治疗方案。该疾病不仅导致患者住院期间出现急性谵妄, 更可引发远期的认知功能障碍及精神后遗症, 显著增加患者家庭及社会医疗体系的负担。本文阐述了 SAE 的发病机制、诊断治疗以及目前 SAE 已知及潜在的生物标志物, 其中每种标志物都有其独特的优势, 临幊观测其变化趋势对于脓毒症转向 SAE 的进展起到不可或缺的作用。单一的生物标志物无法满足所有诊断和预后评估, 需要针对 SAE 的病理生理变化在不同时期应用多种生物标志物对 SAE 进行诊断, 从而进一步对 SAE 进行有效的病情评估及针对性治疗。目前该领域的研究证据主要源于小规模前瞻性临幊观察和动物模型。未来方向应聚焦于: ①深化病理生理学机制认知, 确立有效的干预靶标(如代谢标志物)及其阻断策略; ②实施大规模前瞻性随机对照试验(randomized controlled trial, RCT); ③基于血液等便捷样本源, 发掘高敏感性和特异性的诊断生物标志物, 以驱动新型有效疗法的开发。同时, 对于重症患者, 实时监测临床数据, 动态联合分析评估患者病情, 使用人工智能将患者的相关信息进行关联分析并建立诊断模型, 可能为 SAE 的诊疗提供新的思路。

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突

#### 参考文献

- Rudd KE, Johnson SC, Agesa KM, et al. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990–2017: analysis for the Global Burden of Disease Study [J]. Lancet, 2020, 395 (10219): 200–211. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)32989-7.
- Catarina AV, Branchini G, Bettioni L, et al. Sepsis-associated encephalopathy: from pathophysiology to progress in experimental studies [J]. Mol Neurobiol, 2021, 58 (6): 2770–2779. DOI: 10.1007/s12035-021-02303-2.
- Gofont TE, Young GB. Sepsis-associated encephalopathy [J]. Nat Rev Neurol, 2012, 8 (10): 557–566. DOI: 10.1038/nrneurol.2012.183.
- Ferlini L, Gaspard N. What's new on septic encephalopathy? Ten things you need to know [J]. Minerva Anestesiol, 2023, 89 (3): 217–225. DOI: 10.23736/S0375-9393.22.16689-7.
- Heming N, Mazeraud A, Verdonk F, et al. Neuroanatomy of sepsis-associated encephalopathy [J]. Crit Care, 2017, 21 (1): 65. DOI: 10.1186/s13054-017-1643-z.
- Chung HY, Wickel J, Brunkhorst FM, et al. Sepsis-associated encephalopathy: from delirium to dementia? [J]. J Clin Med, 2020, 9 (3): 703. DOI: 10.3390/jcm9030703.
- Sonneville R, Benghanem S, Jeantin L, et al. The spectrum of sepsis-associated encephalopathy: a clinical perspective [J]. Crit Care, 2023, 27 (1): 386. DOI: 10.1186/s13054-023-04655-8.
- Cunnane S, Nugent S, Roy M, et al. Brain fuel metabolism, aging, and Alzheimer's disease [J]. Nutrition, 2011, 27 (1): 3–20. DOI: 10.1016/j.nut.2010.07.021.
- Haileselassie B, Joshi AU, Minhas PS, et al. Mitochondrial dysfunction mediated through dynamin-related protein 1 (Drp1) propagates impairment in blood brain barrier in septic encephalopathy [J]. J Neuroinflammation, 2020, 17 (1): 36. DOI: 10.1186/s12974-019-1689-8.
- Barichello T, Giridharan VV, Catalão CHR, et al. Neurochemical effects of sepsis on the brain [J]. Clin Sci (Lond), 2023, 137 (6): 401–414. DOI: 10.1042/CS20220549.
- Bozza FA, D'Avila JC, Ritter C, et al. Bioenergetics, mitochondrial dysfunction, and oxidative stress in the pathophysiology of septic encephalopathy [J]. Shock, 2013, 39 Suppl 1: 10–16. DOI: 10.1097/SHK.0b013e31828fade1.
- Azevedo LC. Mitochondrial dysfunction during sepsis [J]. Endocr Metab Immune Disord Drug Targets, 2010, 10 (3): 214–223. DOI: 10.2174/187153010791936946.
- Chaudhry N, Duggal AK. Sepsis associated encephalopathy [J]. Adv Med, 2014, 2014: 762320. DOI: 10.1155/2014/762320.
- Groupe d'Explorations Neurologiques en Réanimation (GENER). Early standard electroencephalogram abnormalities predict

- mortality in septic intensive care unit patients [J]. PLoS One, 2015, 10 (10): e0139969. DOI: 10.1371/journal.pone.0139969.
- [15] Nielsen RM, Urdanibia-Centelles O, Vedel-Larsen E, et al. Continuous EEG monitoring in a consecutive patient cohort with sepsis and delirium [J]. Neurocrit Care, 2020, 32 (1): 121–130. DOI: 10.1007/s12028-019-00703-w.
- [16] Wang LQ, Luo HH, Chen XH, et al. Functional characterization of S100A8 and S100A9 in altering monolayer permeability of human umbilical endothelial cells [J]. PLoS One, 2014, 9 (3): e90472. DOI: 10.1371/journal.pone.0090472.
- [17] 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. DOI: 10.4103/0366-6999.185860.
- [18] Dong JL, Wang S, Hu ZH, et al. Extracellular proteins as potential biomarkers in sepsis-related cerebral injury [J]. Front Immunol, 2023, 14: 1128476. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1128476.
- [19] Qin Q, Liang LJ, Xia YQ. Diagnostic and prognostic predictive values of circulating sTREM-1 in sepsis: a meta-analysis [J]. Infect Genet Evol, 2021, 96: 105074. DOI: 10.1016/j.meegid.2021.105074.
- [20] 雷明雨, 周杨, 李琴, 等. 血清 sTREM-1、PTX3 联合脑电双频指数在脓毒症相关性脑病早期诊断中的应用价值 [J]. 中国临床研究, 2023, 36 (10): 1469–1473. DOI: 10.13429/j.cnki.cjcr.2023.10.006.
- [21] Davoudian S, Piovani D, Desai A, et al. A cytokine/PTX3 prognostic index as a predictor of mortality in sepsis [J]. Front Immunol, 2022, 13: 979232. DOI: 10.3389/fimmu.2022.979232.
- [22] Hu JY, Xie SC, Li WC, et al. Diagnostic and prognostic value of serum S100B in sepsis-associated encephalopathy: a systematic review and meta-analysis [J]. Front Immunol, 2023, 14: 1102126. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1102126.
- [23] Yao B, Zhang LN, Ai YH, et al. Serum S100 $\beta$  is a better biomarker than neuron-specific enolase for sepsis-associated encephalopathy and determining its prognosis: a prospective and observational study [J]. Neurochem Res, 2014, 39 (7): 1263–1269. DOI: 10.1007/s11064-014-1308-0.
- [24] Hu JY, Xie SC, Xia WP, et al. Meta-analysis of evaluating neuron specific enolase as a serum biomarker for sepsis-associated encephalopathy [J]. Int Immunopharmacol, 2024, 131: 111857. DOI: 10.1016/j.intimp.2024.111857.
- [25] Zhang QL, Fan WX, Sun J, et al. Review of neurofilaments as biomarkers in sepsis-associated encephalopathy [J]. J Inflamm Res, 2023, 16: 161–168. DOI: 10.2147/JIR.S391325.
- [26] Ehler J, Petzold A, Wittstock M, et al. The prognostic value of neurofilament levels in patients with sepsis-associated encephalopathy: a prospective, pilot observational study [J]. PLoS One, 2019, 14 (1): e0211184. DOI: 10.1371/journal.pone.0211184. Erratum in: PLoS One, 2019, 14 (2): e0212830. DOI: 10.1371/journal.pone.0212830.
- [27] Bircak-Kuchtova B, Chung HY, Wickel J, et al. Neurofilament light chains to assess sepsis-associated encephalopathy: Are we on the track toward clinical implementation? [J]. Crit Care, 2023, 27 (1): 214. DOI: 10.1186/s13054-023-04497-4.
- [28] Kowalski RG, Ledreux A, Violette JE, et al. Rapid activation of neuroinflammation in stroke: plasma and extracellular vesicles obtained on a mobile stroke unit [J]. Stroke, 2023, 54 (3): e52–e57. DOI: 10.1161/STROKEAHA.122.041422.
- [29] Wang XK, Gao C, Zhong HQ, et al. TNAP- $\alpha$  potential cytokine in the cerebral inflammation in spastic cerebral palsy [J]. Front Mol Neurosci, 2022, 15: 926791. DOI: 10.3389/fnmol.2022.926791.
- [30] Tramutola A, Di Domenico F, Barone E, et al. It is all about (U) ubiquitin: role of altered ubiquitin-proteasome system and UCHL1 in Alzheimer disease [J]. Oxid Med Cell Longev, 2016, 2016: 2756068. DOI: 10.1155/2016/2756068.
- [31] Wu L, Ai ML, Feng Q, et al. Serum glial fibrillary acidic protein and ubiquitin C-terminal hydrolase-L1 for diagnosis of sepsis-associated encephalopathy and outcome prognostication [J]. J Crit Care, 2019, 52: 172–179. DOI: 10.1016/j.jcrc.2019.04.018.
- [32] Vissiennon C, Nieber K, Kelber O, et al. Route of administration determines the anxiolytic activity of the flavonols kaempferol, quercetin and myricetin—are they prodrugs? [J]. J Nutr Biochem, 2012, 23 (7): 733–740. DOI: 10.1016/j.jnutbio.2011.03.017.
- [33] Zhu J, Zhang M, Han TL, et al. Exploring the biomarkers of sepsis-associated encephalopathy (SAE): metabolomics evidence from gas chromatography-mass spectrometry [J]. Biomed Res Int, 2019, 2019: 2612849. DOI: 10.1155/2019/2612849.
- [34] An S, Yao Y, Wu JJ, et al. Gut-derived 4-hydroxyphenylacetic acid attenuates sepsis-induced acute kidney injury by upregulating ARC to inhibit necroptosis [J]. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis, 2024, 1870 (1): 166876. DOI: 10.1016/j.bbadi.2023.166876.
- [35] Baby S, Reljic T, Villalba N, et al. Endothelial glycocalyx-associated molecules as potential serological markers for sepsis-associated encephalopathy: a systematic review and meta-analysis [J]. PLoS One, 2023, 18 (2): e0281941. DOI: 10.1371/journal.pone.0281941.
- [36] Cowley HC, Heney D, Gearing AJ, et al. Increased circulating adhesion molecule concentrations in patients with the systemic inflammatory response syndrome: a prospective cohort study [J]. Crit Care Med, 1994, 22 (4): 651–657. DOI: 10.1097/00003246-199404000-00022.
- [37] Whalen MJ, Doughty LA, Carlos TM, et al. Intercellular adhesion molecule-1 and vascular cell adhesion molecule-1 are increased in the plasma of children with sepsis-induced multiple organ failure [J]. Crit Care Med, 2000, 28 (7): 2600–2607. DOI: 10.1097/00003246-200007000-00070.
- [38] Su CM, Cheng HH, Tsai TC, et al. Elevated serum vascular cell adhesion molecule-1 is associated with septic encephalopathy in adult community-onset severe sepsis patients [J]. Biomed Res Int, 2014, 2014: 598762. DOI: 10.1155/2014/598762.
- [39] Liu HQ, Wei XB, Sun R, et al. Angiotensin II stimulates intercellular adhesion molecule-1 via an AT1 receptor/nuclear factor- $\kappa$ B pathway in brain microvascular endothelial cells [J]. Life Sci, 2006, 78 (12): 1293–1298. DOI: 10.1016/j.lfs.2005.06.049.
- [40] Labandeira-Garcia JL, Labandeira CM, Guerra MJ, et al. The role of the brain renin-angiotensin system in Parkinson's disease [J]. Transl Neurodegener, 2024, 13 (1): 22. DOI: 10.1186/s40035-024-00410-3.
- [41] Rao A, Bhat SA, Shibata T, et al. Diverse biological functions of the renin-angiotensin system [J]. Med Res Rev, 2024, 44 (2): 587–605. DOI: 10.1002/med.21996.
- [42] Shimizu H, Miyoshi M, Matsumoto K, et al. The effect of central injection of angiotensin-converting enzyme inhibitor and the angiotensin type 1 receptor antagonist on the induction by lipopolysaccharide of fever and brain interleukin-1 $\beta$  response in rats [J]. J Pharmacol Exp Ther, 2004, 308 (3): 865–873. DOI: 10.1124/jpet.103.060392.
- [43] Chen CZ, Li L, Lodish HF, et al. MicroRNAs modulate hematopoietic lineage differentiation [J]. Science, 2004, 303 (5654): 83–86. DOI: 10.1126/science.1091903.
- [44] Osca-Verdegal R, Beltrán-García J, Pallardó FV, et al. Role of microRNAs as biomarkers in sepsis-associated encephalopathy [J]. Mol Neurobiol, 2021, 58 (9): 4682–4693. DOI: 10.1007/s12035-021-02445-3. E
- [45] 蒋国群, 周新林. NT-proBNP、S100 $\beta$  和 5-HT 在预测脓毒症相关性脑病中的价值 [J]. 国际检验医学杂志, 2021, 42 (22): 2786–2790. DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2021.22.021.
- [46] 谭小田, 谢柏梅, 王新平, 等. 老年脓毒症相关性脑病患者血清 UCH-L1、TNAP 的表达及其临床意义 [J]. 疑难病杂志, 2024, 23 (1): 93–98. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2024.01.016.
- [47] 余海洋, 姜大鹏, 朱伟民, 等. 脓毒症患者血清血管紧张素转换酶水平及其影响因素分析 [J]. 创伤与急危重病医学, 2021, 9 (3): 216–218, 221. DOI: 10.16048/j.issn.2095-5561.2021.03.12.

(收稿日期: 2025-01-13)

(本文编辑: 张耘菲)