

• 综述 •

脓毒症相关性脑病中西医研究进展

朱嘉敏 梁群 谢小玉

黑龙江中医药大学, 哈尔滨 150040

通信作者: 梁群, Email: liangqunl@sina.com

【摘要】 目的 脓毒症相关性脑病(SAE)为脓毒症严重的并发症之一,其发病率高,病死率高,并且患者会出现相应的神经功能障碍,已成为重症医学领域和急危重症领域的重点研究疾病之一。SAE 在中医学中属于神昏范畴。本文将 SAE 中西医研究进展进行阐述。

【关键词】 脓毒症相关性脑病; 中西医; 研究进展; 综述

基金项目: 国家自然科学基金(81974557); 黑龙江中医药大学校级科技创新研究平台项目(2018pt06)

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2022.04.026

Progress of traditional Chinese and western medicine in research and treatment of sepsis-associated encephalopathy

Zhu Jiamin, Liang Qun, Xie Xiaoyu

Heilongjiang University of Traditional Chinese Medicine, Harbin 150040, Heilongjiang, China

Corresponding author: Liang Qun, Email: liangqunl@sina.com

【Abstract】 Sepsis-associated encephalopathy (SAE) is one of the serious complications of sepsis, with high incidence and mortality, and the patients will have corresponding neurological disorders, which have become the key research diseases in the field of critical medicine and acute critical diseases. SAE belongs to the category of dizziness in traditional Chinese medicine. This paper expounds the research progress of traditional Chinese and western medicine applied in SAE.

【Key words】 Sepsis-associated encephalopathy; Traditional Chinese medicine and western medicine; Research progress; Summary

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81974557); Science and Technology Innovation Research Project of Heilongjiang University of Chinese Medicine (2018pt06)

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2022.04.026

脓毒症相关性脑病(sepsis-associated encephalopathy, SAE)是脓毒症常见的并发症,是全身炎症反应间接引起的非中枢系统感染的弥漫性的脑功能障碍状态,SAE 已成为重症监护病房(intensive care unit, ICU)常见的疾病。国内研究显示脓毒症病死率超过 25%,存活的患者中约 15% 出现认知功能障碍^[1]。SAE 的临床特征缺乏特异性,早期会出现注意力和警觉性降低,以及饮食失调、焦虑和社交退缩不同程度的意识状态和认知改变,严重者会出现谵语、嗜睡、甚至昏迷。SAE 是长期认知损害的主要危险因素,患者恢复后会出现创伤应激性刺激等心理后遗症^[2]。

1 SAE 脑神经损伤解剖

SAE 患者脑干功能障碍可能导致警觉性受损、心血管和免疫控制受损。下丘脑功能障碍会造成多种神经内分泌紊乱。杏仁核受攻击会遗留脓毒症的心理后遗症包括焦虑、抑郁和创伤后应激障碍(posttraumatic stress disorder, PTSD),脓毒症期间杏仁核尤其受到小胶质细胞激活的影响。海马受损主要表现为记忆障碍。前额皮质损伤主要造成认知缺陷,主要包括记忆、注意力和执行功能受损。SAE 会造成脑白质中轴突损伤,也是 SAE 患者认知能力下降的原因之一。中枢神经系统在多种神经内分泌免疫网络中起着核心作用,若脑损伤进一步的恶化,会造成免疫抑制的恶性循环,免疫失衡导致患者死亡^[3]。

2 西医生理机制

SAE 的完整病理生理学尚不清楚,但许多机制已被确定为潜在的致病因素。大脑弥漫性神经炎症以及脑灌注障碍为 SAE 重要病理过程。此外,细菌内毒素、血脑屏障(blood brain barrier, BBB)破坏、直接神经元损伤、氨基酸代谢及神经递质稳态异常、线粒体功能障碍和氧化应激损伤等都参与了这一过程。其中一个因素的开始导致其他因素的激活,所有这些因素会相互协同、相互作用。

2.1 脑弥漫性神经炎:当机体受到感染或创伤时,受病原体刺激,免疫细胞和非免疫细胞如上皮细胞、表皮细胞等会迅速产生一定的细胞因子。免疫细胞等通过分泌趋化因子,招募更多的免疫细胞,更快地清除病原体,同时被激活会产生更多的细胞因子。通常情况下机体会使这一正反馈得到调控,相应的抗炎因子拮抗促炎因子,维持稳定的平衡。脓毒症患者机体这一免疫稳态调节机制失调,大量免疫细胞等被激活,分泌过量的细胞因子,从而引发细胞因子风暴^[4]。脓毒症时脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)与 LPS 结合蛋白(lipopolysaccharide binding protein, LBP)相结合,同时与巨噬细胞、单核细胞、中性粒细胞的膜结合分化簇(cluster of differentiation 14, CD14)形成复合物 LPS-LBP-CD14,复合物通过 Toll 样受体 2 和 4(Toll-like receptor, TLR2、TLR4),合成促炎细胞因子,如肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis

factor- α , TNF- α)、白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β) 和 IL-6, 激活巨噬细胞释放趋化因子如 IL-8 和单核细胞趋化蛋白-1 (monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1), 并促进中性粒细胞向炎症部位和远处器官迁移。过度的中性粒细胞浸润通过释放髓过氧化物酶 (myeloperoxidase, MPO)、一氧化氮 (NO)、活性氧 (reactive oxygen species, ROS)、TNF- β 和 IL-6 等促炎介质, 从而加重炎症和器官损伤。此外, 巨噬细胞、树突状细胞也可以作为抗原前体细胞来摄取、加工和呈递病原体给 T 细胞, 促进其激活和分化。辅助性 T 细胞 1 (helper T cell 1, Th1) 和 Th17 细胞产生促炎介质, Th2 细胞产生抗炎细胞因子, 不能维持 Th1 和 Th2 细胞之间的动态平衡可能是脓毒症条件下免疫系统功能障碍的主要原因^[5]。

SAE 过程中, 炎症信号通过两条途径即神经途径及体液途径到达不同的大脑区域, 涉及迷走神经传入纤维的激活和 BBB 受损。神经途径中, 炎症信号通过迷走神经传递至延髓自主神经核, 室周器官将迷走神经信息传递至中枢神经系统的其余部分, 延髓自主神经核团也可以通过其他神经通路如三叉神经核联系, 从而与其他自主神经、内分泌和行为中枢联系, 以达到更广泛的炎症信号传递^[6]。适当的免疫细胞渗入中枢神经系统有利于神经元的功能完整性和活性。然而 SAE 时过度的炎症信号刺激会引起中枢神经系统障碍, 导致外周免疫系统的崩溃^[7]。其中主要涉及下丘脑-垂体-肾上腺 (hypothalamic-pituitary-adrenal axis, HPA) 轴、交感神经系统 (sympathetic nervous system, SNS) 以及副交感系统。胆碱抗炎通路 (cholinergic anti-inflammatory pathway, CAP) 为副交感系统的重要分支, 是一种神经保护机制, 能够减少全身和大脑炎症, 由负责信号整合、处理和转换的大脑、传出神经——迷走神经以及启动细胞内机制的细胞 $\alpha 7$ 烟碱型乙酰胆碱受体 ($\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptor, $\alpha 7$ nAChR) 组成。 $\alpha 7$ nAChR 通过促进 Janus 激酶 2 (Janus kinase 2, JAK2) 信号转导和转录激活因子 3 (signal transducer and activator of transcription 3, STAT3) 通路的磷酸化, 抑制 TLR4 髓样分化因子 88 (myeloid differentiation factor 88, MyD88)-白细胞介素-1 受体相关激酶 (IL-1 receptor associated kinase, IRAK) 级联和线粒体 κ 的释放从而破坏炎症小体 NF-JK2 的激活, 同时干扰抑制因子 κ B (inhibitor kappaB, I κ B) 的磷酸化来阻断核转录因子- κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) 的激活, 从而发挥抗炎作用^[8]。然而在 SAE 期间, 过量细胞因刺激, 通过丝裂原活化蛋白激酶 (MAP) 以及 Ca^{2+} 通道, 产生神经递质样功能, 影响了 GABA 能、胆碱能等天然神经递质的浓度, CAP 则会出现功能障碍, 抗炎机制失活, 并导致顽固性的免疫抑制。在正常的 SNS 抗炎通路中, 去甲肾上腺素激活 $\beta 2$ -肾上腺素能受体可促进环磷酸腺苷 (cyclic adenosine monophosphate, cAMP) 的表达和蛋白激酶 A 的激活, 从而抑制 NF- κ B 的易位, 导致促炎细胞因子减少; 还通过自分泌方式促进细胞外信号调节激酶 1/2 (extracellular signaling-regulated protein kinase 1/2, ERK1/2)-STAT3 的激活, 增加成纤维细胞生长因子 21 (fibroblast

growth factor 21, FGF21) 的表达, 从而进一步抑制 NF- κ B 的激活^[8]。若 SNS 被过度激活, 调节功能紊乱, 淋巴细胞迅速减少, 导致广泛的免疫抑制。此外, HPA 轴的过度兴奋, 体内皮质醇分泌水平过高, 加重免疫抑制的顽固性, 从而加大患者死亡的风险。

2.2 BBB 破坏: 炎症信号的体液途径为 BBB 受损。BBB 由连接紧密的毛细血管内皮细胞、结构完整的基膜以及由星形胶质细胞形成的胶质膜构成。BBB 可维持体液的平衡, 防止有害物质入侵, 维持脑细胞内环境的稳定, 星形胶质细胞和周细胞维持其完整性。脓毒症期间, 受内毒素和促炎细胞因子的刺激, 小胶质细胞 (大脑中的免疫细胞——单核吞噬细胞)、内皮细胞、星形胶质细胞被激活, 并释放相应的促炎介质, 附着于其上的周细胞发生剥离, 基底膜发生断裂, 从而导致紧密连接点下调, 白细胞在脑组织聚集与浸润, 加快神经炎症反应及坏死, 促使星形胶质细胞调节水和离子平衡所依赖的水通道蛋白 4 (aquaporin 4, AQP4) 上调, 加速脑组织的肿胀^[2]。

2.3 氨基酸代谢及神经递质稳态异常: 氨基酸代谢及神经递质稳态异常是导致中枢神经系统免疫调节紊乱的重要原因。多巴胺、去甲肾上腺素和 5-羟色胺在觉醒和睡眠-觉醒周期中起作用。多巴胺受体亚型与幻觉、刻板行为和思维障碍有关, 去甲肾上腺素在调节注意力、焦虑和情绪方面起着重要作用。大脑 5-羟色胺的合成依赖于色氨酸的获得, 多巴胺、去甲肾上腺素的产生需要酪氨酸和苯丙氨酸^[6]。脓毒症患者由于胰岛素抵抗、糖耐量受损以及肌肉蛋白分解等原因导致体内氨基酸失衡, 包括酪氨酸、苯丙氨酸、色氨酸在内的芳香氨基酸 (aromatic amino acids, AAA) 升高, 而支链氨基酸 (branch chain amino acid, BCAA) 降低。AAA 是神经递质的前体分子, 易渗透到中枢神经系统。色氨酸流入增多引起大脑谷氨酸、5-羟色胺浓度升高, 造成大脑睡眠周期紊乱。此外, 细胞外谷氨酸可激活 N-甲基-D-天冬氨酸 (N-methyl-D-aspartic acid, NMDA) 型谷氨酸受体, 从而刺激或损伤受影响的神经细胞, 并促进对应的受体下调。苯丙氨酸、色氨酸的升高导致多巴胺能和去甲肾上腺素能系统激活, 胆碱系统受损, 正常神经递质减少^[9]。

2.4 脑灌注障碍过程: 弥漫性神经炎症、脑灌注障碍为 SAE 重要的病理过程, 两者相互促进会形成恶性循环。一氧化氮合酶 (nitric oxide synthase, NOS) 存在于内皮细胞、巨噬细胞、神经吞噬细胞及神经细胞中, 其同工酶有 3 种亚型, 即在正常状态下表达的神经元型 NOS (neuronal nitric oxide synthase, nNOS) 和内皮型 NOS (endothelial nitric oxide synthase, eNOS) 以及在损伤后诱导表达的诱导型 NOS (inducible nitric oxide synthase, iNOS)^[10]。血管扩张是通过 eNOS 的诱导发生的。脓毒症期间, 内源性儿茶酚胺增多, 儿茶酚胺通过受损的 BBB 进入大脑, 引起 eNOS 抑制, 导致永久性的血管收缩。循环细胞因子也可抑制 eNOS, 从而导致血管收缩, 脑灌注不足^[11]。另外一个原因是炎症过程中, 蛋白 C (protein C, PC) 浓度和活化蛋白 C (activated protein C,

APC)水平降低,两者主要参与抗凝血、抗血栓过程,从而造成促血栓与抗血栓系统失衡,系统转向促凝血过程,最终导致脑组织低灌注和多器官衰竭^[12]。

2.5 线粒体功能障碍及细胞氧化应激损伤:线粒体的作用不仅限于能量产生,还涉及多种代谢途径和钙稳态。正常情况下,线粒体呼吸过程中会有少量电子从电子传递链(electron transport chain, ETC)复合体 I、III 中漏出,与 O₂ 结合形成 ROS。SAE 期间,呼吸链受病原体毒素和炎症因子的刺激,ETC 受损,导致电子大量漏出,与 O₂ 结合产生更多的 ROS,造成正常的 ATP 生成不足。过度的 ROS 攻击相关酶的活性和线粒体膜,造成线粒体功能和结构失调^[13]。此外,SAE 时产生大量氧自由基,会使线粒体的跨膜物质转运系统功能紊乱,引起 Ca²⁺ 的超载,造成细胞钙稳态紊乱。线粒体内过量 Ca²⁺ 会激活 iNOS、升高 NO,加重氧化应激及氮化应激反应,导致线粒体氧化磷酸化反应过程受阻,ATP 合成不足。产生的 NO 能增加环磷酸鸟苷(cyclic guanosine monophosphate, cGMP)的产生,不仅干扰突触的神经传递,还能产生高活性的过氧亚硝酸盐对细胞造成损伤。脑组织有着低抗氧化剂水平和高需氧率的独特性,因此很容易受到氧化损伤^[14]。

2.6 补体系统:补体系统激活能促进白细胞聚集、神经细胞凋亡、BBB 降解等,来参与炎症反应。补体系统激活可导致 C3、C5 蛋白裂解,形成 C3a、C5a 过敏性毒素分子, C3 浓度的增加导致 iNOS、TNF、AQP4 活性改变, BBB 破坏和胶质增生增强,水量增加^[15]。C3b 等副产物形成免疫复合物,而 C5b 促进 C5b-9 复合物的产生,这种复合物被称为“膜攻击复合物”,可以导致细胞激活或凋亡^[16]。

3 西医诊断:SAE 的诊断目前仍是一种排除性诊断,需排除脓毒症以外的其他因素如药物效应、电解质紊乱、代谢紊乱、原发性中枢神经系统疾病等。对患者意识障碍应注意早期识别,同时采用智能化 ICU 意识模糊评估(confusion assessment model for intensive care unit, CAM-ICU)、格拉斯哥昏迷评分(Glasgow coma score, GCS)、蒙特利尔认知评估量表(Montreal cognitive assessment scale, MoCA)等评分量表评价。脑电图(electroencephalogram, EEG)敏感度高但特异性差,在无或轻度和中度临床症状(精神错乱、意识不清)的患者会出现正常 α 波(7.5~12.5 Hz)减慢, θ 波(4~8 Hz)增加,严重者会出现 δ 波(4 Hz),三相波的泛化,以及更多的突发抑制模式^[17]。CT、磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)检查仅仅能在严重患者中检查出非特异性的结构改变。经颅多普勒超声(transcranial Doppler, TCD)能够帮助临床医生评价脓毒症的脑血流改变,搏动指数高于 1.3 可能表明脓毒症(意识不清)的脑功能障碍。采用近年来研究一些脑损伤的血清标志物如神经元特异性烯醇酶(neuron specific enolase, NSE)、中枢神经特异性蛋白 S-100 β 以及单核细胞炎性蛋白-1(monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1)等诊断 SAE 成为热点,但其敏感和特异性较差,未来还需寻找更加准确的生物标记物^[18]。

4 西医治疗

4.1 早期有效应用抗感染药物、及时补充血容量、保护多器官功能、早期识别意识状态的改变等手段都能减缓 SAE 的发生发展,但无法彻底根治。虽然认为多巴胺/胆碱失衡与 SAE 有关,但胆碱能药物如利瓦斯汀或抗多巴胺能药物如氟哌啶醇的使用并未有明确的证据^[7]。苯二氮草类(GABA 激动剂)镇静药的使用会增加精神错乱的风险,因此应尽量避免或减少精神类药物使用。许多学者根据其生理机制,针对 SAE 的新型治疗手段展开了研究。

4.2 针对炎症信号通路方面,NOD 样受体蛋白 3(NOD-like receptor protein 3, NLRP3)被认为是 SAE BBB 破坏的重要炎症介质,Chen 等^[19]研究发现, Maf1(一种 RNA 聚合酶 III 的负调节因子)可通过抑制激活的 NLRP3 信号通路 NF- κ B/NLRP3 来减轻脓毒症炎症反应。Fu 等^[20]通过实验结果表明, NLRP3/caspase-1 通路参与了 SAE 认知障碍的生理机制。促炎介质的诱导在一定程度上是由 NF- κ B 的激活驱动,因此, Kikuch 等^[21]研究运用 Poldip2 多克隆抗体调节 NF- κ B 亚单位 p65 的激活以及环氧合酶-2(cyclooxygenase-2, COX-2)和前列腺素 E2 的诱导,来介导 LPS 诱导的 BBB 破坏,认为靶向抑制 Poldip2 可能在预防脓毒症引起的 BBB 破坏方面提供临床益处。此外,还有研究认为,脑红蛋白(neuroglobin, Ngb)可以通过磷脂酰肌醇 3 激酶(phosphoinositide 3-kinase, PI3K)/蛋白激酶(Akt)/Bax 通路依赖机制避免大鼠发生 SAE^[22]。

4.3 针对细胞生理机制方面,Li 等^[23]通过小鼠模型认为人参皂苷 Rg1 可调节脑组织炎症和细胞凋亡而提高 SAE 患者存活率,改善认知功能障碍,其机制可能通过自噬效应蛋白 Beclin-1 的自噬作用。Liu 等^[24]研究表明,雷帕霉素通过抑制雷帕霉素靶蛋白(target of rapamycin, TOR)信号通路,增强自噬保护作用。自噬是一种发生在细胞内通过捕获和降解易于聚集的蛋白质和受损的细胞器来维持细胞稳态的过程,自噬对于维持神经元的稳态至关重要。

此外,线粒体功能障碍的治疗也被认为可能性治疗多器官功能障碍。线粒体动力相关蛋白 1(dynammin-related protein 1, Drp1)调控线粒体分裂调与线粒体外膜透化过程,与细胞凋亡关系密切。Deng 等^[25]通过实验表明,运用 Drp1 抑制剂 Mdivi-1 对脓毒症脑损伤有改善作用。另外 Li 等^[26]通过建立动物实验模型发现,移植健康供体肠道菌群,改变脓毒症小鼠的肠道微生物,迷走神经接收刺激,影响大脑轴的调节,从而减轻脓毒症小鼠的 SAE 症状。这些发现使粪菌移植和迷走神经刺激成为治疗 SAE 的新思路^[27]。

5 SAE 中医病因病机

中医古籍中没有对 SAE 有一个明确的中医病名,现代学者多根据其临床症状表现将其归为中医“神昏”范畴。“神昏”一词首载于宋代许叔微的《普济本事方》:“神昏,如睡,多困,谵语,不得眠。”金·成无己《伤寒明理论》:“真气昏乱,意识不清,神昏不知所然。”描述了神昏的症状表现。中医认为 SAE 的病因病机极其复杂,外感疫疠、内伤杂病均

可出现,与现代医学所认为的由感染或非感染引起自身免疫功能紊乱的机制相似。SAE 病位在心脑清窍、邪犯心脑,则心神受损、脑窍壅滞、清阳不生,其基本病机为毒热、痰浊、瘀血等病理因素导致气机逆乱,气血津液滞,清窍受蒙,或由于脏腑阴阳虚衰,气血耗伤,清窍失养,发为神昏。

6 中医治疗

SAE 早期由于患者精神症状改变轻微而常常容易被忽视,同时疾病的迅速发展与其不稳定性,发展到晚期患者会出现严重的精神障碍,多器官衰竭,缺乏明确有效的药物治疗。祖国中医可充分运用气血津液、脏腑、八纲、六经、卫气营血、三焦等辨证体系,发挥辨证论治的优势。张仲景的《伤寒论》中就有关“躁烦”“躁狂”“谵语”等意识障碍的论述,涉及少阳、阳明、少阴等经,并相应地运用大/小承气汤、大柴胡汤、三黄泻心汤、桃核承气汤等,在《金匮要略》中共有 32 方使用大黄,说明了以清热攻下法通腑泄浊,对于治疗意识障碍有着重要意义。刘清泉教授将清心开窍法治疗 SAE 放在首要地位^[28]。王今达教授采用三证三法辨证论治脓毒症,即毒热证运用清热解毒法,血瘀证运用活血化瘀法,到疾病后期正气耗散,则运用扶正益气养阴或回阳救逆法^[29]。总而言之,SAE 可从醒脑开窍法、清热攻下法、活血化瘀法、扶正固本法去立方施治。

6.1 醒脑开窍法:针对 SAE 出现中枢高热、意识昏迷等,可使用醒脑开窍法之代表药安宫牛黄丸。安宫牛黄丸最早出自于清代医家吴瑭的《温病条辨》。安宫牛黄丸是中医治疗急重症的“温病三宝”之一,由 11 味药组成。方中牛黄清心开窍解毒,水牛角清心凉血,麝香开窍醒神;辅以栀子、黄连、黄芩入心经,清热解毒以助牛黄清凉心开窍,加雄黄以奏豁痰解毒之功。冰片、郁金开窍辟秽醒神;佐朱砂、珍珠而镇心安神;以蜂蜜为丸调和药性。现代学者对安宫牛黄丸的药理机制进行深入探讨,其中朱砂对中枢神经系统有镇静作用;黄连含有小檗碱,可用于高热神昏;冰片中含有的右旋龙脑能抑制大肠杆菌、金黄色葡萄球菌;麝香含各种甾醇,可通过 BBB 直接作用于中枢神经系统,也可扩张脑血管,改善脑循环,减轻组织缺血程度;黄芩含类黄酮成分能明显抑制淋巴细胞增殖等^[30]。李俊等^[31]通过小鼠模型实验显示,安宫牛黄丸能降低脓毒症小鼠体内毒素水平,同时能够降低肺组织中 MPO 的活性,提示安宫牛黄丸对 SAE 有一定的干预作用。醒脑静注射液是以安宫牛黄丸为底方改制而成的现代中成药注射液,临床研究表明,其能通过减少内源性致热原,抑制 cAMP 及前列腺素 E₂ (prostaglandin E₂, PGE₂) 的合成与释放,同时抑制 TNF- α 和 IL-8 等炎症因子,起到退热、消炎的作用,用于治疗 SAE 可取得一定的疗效^[32]。

6.2 清热攻下法:SAE 患者由于长期卧床,胃肠蠕动消化减慢,常常出现大便干结,甚至数日不大便,导致浊气沉积,化生浊毒,腑热上蒸而“神昏”。SAE 的发生常伴有胃肠保护屏障受损,而胃肠道细菌储存含量大,会促进全身炎症发展,中医运用清热攻下法治疗 SAE 患者,与西医认为胃肠菌群

环境对大脑轴的调节机制有相通之处。戴春钦等^[33]通过临床 50 例 SAE 病例发现,运用西药加牛黄承气汤治疗组患者的血清炎症指标降低,患者的精神状态得到有效改善。牛黄承气汤出自《温病条辨》,由大黄与安宫牛黄丸组成,将清心开窍与通腑泄浊法相统一。大黄性苦寒,具有清热泻下、凉血解毒、活血化瘀等功效。实验研究发现,大黄的有效成分蒽醌类衍生物大黄素,可通过抑制 IL-6、TNF- α 等炎症因子,还可以作为胆碱酯酶 (Acetyl cholinesterase, AchE) 抑制剂来抑制乙酰胆碱 (acetylcholine, Ach) 的水解,增加神经突触间 Ach 的含量,从而调节 SAE 时神经介质的稳态,对脑损伤起到保护作用^[34]。廖陆雷等^[35]通过观察临床 62 例脓毒症合并肠功能障碍的患者发现,以大黄芒硝汤灌肠能促进胃肠道蠕动,维持胃肠黏膜屏障的完整性,阻止肠道内微生物及其毒素穿过受损的肠黏膜屏障,对患者病情的预后有着显著的改善作用。

6.3 活血化瘀法:近年来通过临床观察发现,脓毒症患者的凝血及抗凝、纤溶系统生化指标异常,很多医者认为脓症患者凝血功能存在异常,并且凝血功能障碍贯穿脓毒症始终^[36]。血必净注射液是以血府逐瘀汤为底方,由红花、川芎、当归、丹参等中药组合而成的中药制剂。血必净注射液含芍药苷、迷迭香酸、绿原酸、丹参素、羟基红花黄色素 A 等,其药物分子作用涉及到蛋白 (如高迁移率族蛋白、肌红蛋白等)、细胞因子 (炎症因子、血管内皮因子) 和酶类 (基质金属蛋白酶 -9、iNOS)、炎症通路等通过多靶点发挥其药理作用^[37]。血必净注射液从“菌毒炎”并治出发,在临床上治疗 SAE 有确切疗效。刘芳等^[38]通过动物模型实验发现,中医活血凉血、清心化瘀之药丹参的提取物丹参酮 II A 可以抑制大鼠脑组织中 TNF- α 等炎症介质,同时能通过抗膜脂过氧化来减轻 SAE 时引起的脑细胞损伤。

6.4 扶正固本法:SAE 后期,能量大量消耗,炎症风暴造成机体内环境紊乱,多器官功能走向衰竭,血流动力学障碍容易造成脓毒性休克。患者往往会表现出冷汗淋漓、手足厥冷、呼吸气微、神情淡漠、脉微欲绝等亡阳表现,或汗出如珠、虚烦躁扰、小便极少、唇燥少舌、脉细数等亡阴表现。此时中医可运用益气生阴或回阳固脱法来扶正固本。生脉注射液是用人参、麦冬、五味子 3 味中药制成的中药制剂,能够扶正固托、养阴生津,使阴阳气血顺调。参附注射液是由人参、附子经提炼制成的中药制剂。两种中药注射液中都含有人参皂甙、水溶性生物碱等,具有增强心肌收缩力、改善微循环、抑制炎症介质释放、氧化自由基、稳定细胞膜等作用。人参所含主要成分人参皂苷还具有抗内毒素的作用,可能是通过调节免疫能力,从而改变机体应激状态,促进机体损伤的修复^[39]。这与西医使用免疫调节治疗来改善 SAE 后期的预后和恢复相吻合。

7 结语

现代医学对 SAE 的发病机制仍未完全明确,对 SAE 的诊断主要仍为一种排除性的诊断。西医治疗仅能暂时减缓病情的发展,一些新型治疗手段的疗效、作用机制尚未得到

充分的肯定。未来对其发病机制、诊断、治疗等还需进行更大规模的科学研究。中医中药能够充分运用辨证论治的优势,运用内外治法,通过多靶点、多过程去辅助治疗 SAE。但仍存在着如作用机制不明确、临床路径少、诊断标准未统一等不足之处。因此我们应该开展更科学严谨及深层次的大规模、大样本实验研究,推动中医诊疗更加规范化,与现代医学相结合。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 中国医师协会急诊医师分会, 中国研究型医院学会休克与脓毒症专业委员会. 中国脓毒症 / 脓毒性休克急诊治疗指南 (2018)[J]. 临床急诊杂志, 2018, 19 (9): 567-588. DOI: 10.13201/j.issn.1009-5918.2018.09.001.
- [2] Shulyatnikova T, Verkhatsky A. Astroglia in sepsis associated encephalopathy [J]. Neurochem Res, 2020, 45 (1): 83-99. DOI: 10.1007/s11064-019-02743-2.
- [3] Molnár L, Fülesdi B, Németh N, et al. Sepsis-associated encephalopathy: a review of literature [J]. Neurol India, 2018, 66 (2): 352-361. DOI: 10.4103/0028-3886.227299.
- [4] Tisoncik JR, Korth MJ, Simmons CP, et al. Into the eye of the cytokine storm [J]. Microbiol Mol Biol Rev, 2012, 76 (1): 16-32. DOI: 10.1128/MMBR.05015-11.
- [5] Abdulkhaleq LA, Assi MA, Abdullah R, et al. The crucial roles of inflammatory mediators in inflammation: a review [J]. Vet World, 2018, 11 (5): 627-635. DOI: 10.14202/vetworld.2018.627-635.
- [6] Gao QZ, Hernandez MS. Sepsis-associated encephalopathy and blood-brain barrier dysfunction [J]. Inflammation, 2021, 44 (6): 2143-2150. DOI: 10.1007/s10753-021-01501-3.
- [7] Atterton B, Paulino MC, Pova P, et al. Sepsis associated delirium [J]. Medicina (Kaunas), 2020, 56 (5): 240. DOI: 10.3390/medicina56050240.
- [8] Ren C, Yao RQ, Zhang H, et al. Sepsis-associated encephalopathy: a vicious cycle of immunosuppression [J]. J Neuroinflammation, 2020, 17 (1): 14. DOI: 10.1186/s12974-020-1701-3.
- [9] Dal-Pizzol F, Tomasi CD, Ritter C. Septic encephalopathy: does inflammation drive the brain crazy? [J]. Braz J Psychiatry, 2014, 36 (3): 251-258. DOI: 10.1590/1516-4446-2013-1233.
- [10] 马鑫, 种萌, 牛亚芳, 等. 神经型一氧化氮合酶在脓毒症中的作用研究进展 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2022, 29 (2): 249-252. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2022.02.027.
- [11] 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.
- [12] Rivera-Lara L. The role of impaired brain perfusion in septic encephalopathy [J]. Crit Care, 2019, 23 (1): 54. DOI: 10.1186/s13054-018-2299-z.
- [13] 杨雪, 蔡小狄, 陆国平. 脓毒症与线粒体功能障碍 [J]. 国际儿科学杂志, 2016, 43 (1): 70-73. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4408.2016.01.019.
- [14] 江勉君, 史忠亮, 毛凯凤, 等. 氧化应激在脓毒症中的发病机制 [J]. 医学综述, 2020, 26 (5): 856-860. DOI: 10.3969/j.issn.1006-2084.2020.05.005.
- [15] Flierl MA, Stahel PF, Rittirsch D, et al. Inhibition of complement C5a prevents breakdown of the blood-brain barrier and pituitary dysfunction in experimental sepsis [J]. Crit Care, 2009, 13 (1): R12. DOI: 10.1186/cc7710.
- [16] Mocco J, Mack WJ, Ducruet AF, et al. Complement component C3 mediates inflammatory injury following focal cerebral ischemia [J]. Circ Res, 2006, 99 (2): 209-217. DOI: 10.1161/01.RES.0000232544.90675.42.
- [17] 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.
- [18] 李贯清, 刘宇, 王丽敏, 等. 脓毒症相关性脑病的诊断与治疗研究进展 [J]. 临床急诊杂志, 2011, 12 (3): 209-212. DOI: 10.3969/j.issn.1009-5918.2011.03.031.
- [19] Chen SL, Tang CG, Ding HG, et al. Maf1 ameliorates sepsis-associated encephalopathy by suppressing the NF- κ B/NLRP3 inflammasome signaling pathway [J]. Front Immunol, 2020, 11: 594071. DOI: 10.3389/fimmu.2020.594071.
- [20] Fu Q, Wu J, Zhou XY, et al. NLRP3/caspase-1 pathway-induced pyroptosis mediated cognitive deficits in a mouse model of sepsis-associated encephalopathy [J]. Inflammation, 2019, 42 (1): 306-318. DOI: 10.1007/s10753-018-0894-4.
- [21] Kikuchi DS, Campos ACP, Qu HY, et al. Poldip2 mediates blood-brain barrier disruption in a model of sepsis-associated encephalopathy [J]. J Neuroinflammation, 2019, 16 (1): 241. DOI: 10.1186/s12974-019-1575-4.
- [22] Deng SY, Ai YH, Gong H, et al. Neuroglobin protects rats from sepsis-associated encephalopathy via a PI3K/Akt/Bax-dependent mechanism [J]. J Mol Neurosci, 2017, 63 (1): 1-8. DOI: 10.1007/s12031-017-0933-x.
- [23] Li YJ, Wang F, Luo Y. Ginsenoside Rg1 protects against sepsis-associated encephalopathy through beclin 1-independent autophagy in mice [J]. J Surg Res, 2017, 207: 181-189. DOI: 10.1016/j.jss.2016.08.080.
- [24] Liu WY, Guo JN, Mu J, et al. Rapamycin protects sepsis-induced cognitive impairment in mouse hippocampus by enhancing autophagy [J]. Cell Mol Neurobiol, 2017, 37 (7): 1195-1205. DOI: 10.1007/s10571-016-0449-x.
- [25] Deng SY, Ai YH, Gong H, et al. Mitochondrial dynamics and protective effects of a mitochondrial division inhibitor, Mdivi-1, in lipopolysaccharide-induced brain damage [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2018, 496 (3): 865-871. DOI: 10.1016/j.bbrc.2018.01.136.
- [26] Li SY, Lv J, Li JG, et al. Intestinal microbiota impact sepsis associated encephalopathy via the vagus nerve [J]. Neurosci Lett, 2018, 662: 98-104. DOI: 10.1016/j.neulet.2017.10.008.
- [27] 李素彦, 张立涛, 徐鑫, 等. 粪菌移植对大鼠脓毒症相关性脑病的影响及机制 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2019, 26 (3): 279-284. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2019.03.007.
- [28] 黄坡, 赵京霞, 苏芮, 等. 刘清泉教授对脓毒症相关性脑病的认识及其中医研究思路探讨 [J]. 世界中医药, 2018, 13 (10): 2390-2392, 2395. DOI: 10.3969/j.issn.1673-7202.2018.10.005.
- [29] 王今达, 李志军, 李银平. 从“三证三法”辨证论治脓毒症 [J]. 中国危重病急救医学, 2006, 18 (11): 643-644. DOI: 10.3760/j.issn.1003-0603.2006.11.002.
- [30] 李丹, 李秀明, 周宁. 安宫牛黄丸的药理作用及临床新应用 [J]. 海军医学杂志, 2007, 28 (2): 179-181. DOI: 10.3969/j.issn.1009-0754.2007.02.043.
- [31] 李俊, 张丹, 吴清和, 等. 安宫牛黄丸对脓毒症大鼠血浆内毒素水平的影响 [J]. 时珍国医国药, 2010, 21 (6): 1320-1321. DOI: 10.3969/j.issn.1008-0805.2010.06.008.
- [32] 吕苏, 李佳, 曹宝平, 等. 醒脑静注射液治疗脓毒症相关脑病的临床观察 [J]. 中国中西医结合杂志, 2015, 35 (7): 792-795. DOI: 10.7661/CJIM.2015.07.0792.
- [33] 戴春钦, 林巧燕. 牛黄承气汤治疗脓毒症脑病临床疗效的观察 [J]. 中医临床研究, 2020, 12 (27): 98-100. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7860.2020.27.041.
- [34] 董艳, 刘刚, 张力, 等. 大黄酒对脓毒症小鼠急性脑损伤的神经保护作用 [J]. 解放军医学杂志, 2019, 44 (1): 13-19. DOI: 10.11855/j.issn.0577-7402.2019.01.03.
- [35] 廖陆雷, 陆云霞, 凌玉, 等. 大黄酒汤保留灌肠治疗脓毒症合并肠功能障碍 62 例 [J]. 河南中医, 2019, 39 (2): 237-240. DOI: 10.16367/j.issn.1003-5028.2019.02.0059.
- [36] 曹迎, 曲志成, 姚卫海, 等. 脓毒症“凝血障碍-血瘀证-活血化瘀”体系研究进展 [J]. 北京中医药, 2016, 35 (11): 1091-1095. DOI: 10.16025/j.1674-1307.2016.11.031.
- [37] 李陆军, 马蓉, 曹越. 血必净注射液治疗脓毒症的药理作用机制研究进展 [J]. 药物评价研究, 2018, 41 (8): 1548-1553. DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2018.08.032.
- [38] 刘芳, 冯俊, 周文秀, 等. 丹参酮 II A 改善脓毒症大鼠脑组织损伤和凋亡的实验研究 [J]. 中国中医急症, 2015, 24 (2): 242-246. DOI: 10.3969/j.issn.1004-745X.2015.02.019.
- [39] 中国医师协会急诊医师分会, 中国研究型医院学会休克与脓毒症专业委员会. 参附注射液急重症临床应用专家共识 [J]. 临床急诊杂志, 2018, 19 (10): 651-657. DOI: 10.13201/j.issn.1009-5918.2018.10.001.

(收稿日期: 2022-03-03)