

脓毒症相关性脑病研究进展及展望

潘旭升¹ 丁治国¹ 陈桂荣² 陈赛贞³ 夏哲林³ 徐煜彬³

¹北京中医药大学孙思邈医院,陕西铜川 727100; ²辽宁中医药大学药学院,辽宁大连 116600

³台州市中心医院(台州学院附属医院)药剂科,浙江台州 318000;

通信作者:徐煜彬, Email: xuyb9001@tzzxyy.com

【摘要】 脓毒症相关性脑病(SAE)为脓毒症时中枢神经系统并发症,也是重症监护病房(ICU)的致命疾病之一。据有关资料统计,全身炎症反应可能是诱导 SAE 发生的主要原因,脓毒症患者中约有 9%~71% 会发生脑病,而且 SAE 的发病率和病死率都很高,SAE 患者病死率比脓毒症未合并脑病患者高出将近 20%,并且更容易出现认知功能障碍等。SAE 患者临床表现为注意力损伤、意识模糊、昏迷,目前国内关于 SAE 的发病机制尚未明确,诊断方法和治疗手段均比较单一。为了进一步总结并完善有关 SAE 新的研究内容,本文主要结合国内外研究,对其发病机制、诊断方法、治疗方法及药物研究等方面的最新研究进展进行简要综述,以期对 SAE 的诊断提供新的理论基础,寻找新的治疗靶点,开辟新的改善措施。

【关键词】 脓毒症相关性脑病; 炎症; 临床; 药物

基金项目: 浙江省医药卫生科技计划项目(2020KY370); 辽宁省教育厅科学研究项目(LJKZ0897); 浙江省台州市科技计划项目(20ywb41)

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2023.04.026

Research progress and prospects of sepsis-associated encephalopathy

Pan Xusheng¹, Ding Zhiguo¹, Chen Guirong², Chen Saizhen³, Xia Zhelin¹, Xu Yubin³

¹Sun Simiao Hospital of Beijing University of Traditional Chinese Medicine, Tongchuan 727100, Shaanxi, China; ²School of Pharmacy, Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Dalian 116600, Liaoning, China; ³Department of Pharmacy, Taizhou Central Hospital (Affiliated Hospital of Taizhou University), Taizhou 318000, Zhejiang, China

Corresponding author: Xu Yubin, Email: xuyb9001@tzzxyy.com

【Abstract】 Sepsis-associated encephalopathy (SAE) is a central nervous system complication of sepsis, and is one of the most deadly diseases in intensive care unit (ICU). According to relevant statistics, systemic inflammatory reaction may be the main reason of SAE. About 9%–71% of sepsis patients will develop encephalopathy, and the incidence rate and mortality of SAE are very high. The mortality of SAE patients is nearly 20% higher than that of sepsis patients without encephalopathy, and they are more prone to cognitive dysfunction. The clinical manifestations of SAE patients include attention impairment, blurred consciousness, and coma. However, at present, the pathogenesis of SAE in China is not yet clear, and both diagnostic and therapeutic methods are relatively simple. In order to further summarize and improve its new research content, this article mainly summarizes the latest research progress in its pathogenesis, diagnostic methods, treatment methods, and drug research based on domestic and foreign research, providing a new theoretical basis for the diagnosis of SAE, searching for new therapeutic targets, and opening up new improvement measures.

【Key words】 Sepsis-associated encephalopathy; Inflammation; Clinical; Medicine

Fund program: Zhejiang Provincial Medical and Health Technology Planning Project (2020KY370); Project of Liaoning Provincial Department of Education (LJKZ0897); Taizhou Science and Technology Planning Project of Zhejiang Province (20ywb41)

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2023.04.026

全身“炎症风暴”是引发脓毒症的主要因素。随着脓毒症病情进一步加重,会引发脓毒性休克,造成多器官功能衰竭(multiple organ failure, MOF),甚至威胁患者生命安全。脓毒症相关性脑病(sepsis-associated encephalopathy, SAE)为脓毒症时中枢神经系统并发症,脓毒症患者 SAE 的发生率为 9%~71%^[1]。据文献报道,SAE 患者病理状态变化包括胶质细胞破碎、组织水肿和脑部充血或出血,其机制错综复杂,主要与神经递质传递异常、血脑屏障功能障碍、炎症反应与氧化应激、脑灌注与血液微循环障碍等相关^[2]。目前针对 SAE 的发病机制、临床治疗等均没有特定的指南标准,现对上述内容进行综述,以期对 SAE 临床诊断及治疗奠定基础。

1 SAE 的发病机制

研究表明,SAE 的发病机制与血脑屏障破坏、内皮细胞活化、补体级联反应、神经递质异常、大脑微循环障碍、线粒体功能障碍、星形胶质细胞作用、小胶质细胞作用等病理状态变化相关^[2],这些因素相互组合、相互协调,促进了 SAE 的进展,这也可能是导致 SAE 发生的根本原因^[3]。

1.1 血脑屏障破坏:当脓毒症发生时,血脑屏障的通透性由于大量内毒素和炎症因子的释放而增加,通过血管内皮细胞(vascular endothelial cell, VEC)导致血管周围组织水肿。血脑屏障主要由神经胶质细胞和内皮细胞之间的屏障构成^[4],血脑屏障一旦破坏,会导致离子稳态紊乱,有毒代谢物和炎

症细胞进入大脑,从而导致炎症和神经元损伤,造成 SAE^[5]。

1.2 内皮细胞活化:当脓毒症发生时,机体产生大量炎症介质来激活内皮细胞环氧合酶 II (cyclooxygenase II) 的合成,导致内皮细胞活化,生成大量白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)、肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor, TNF),并激活核转录因子- κ B 抑制蛋白- α (I κ B- α)/核转录因子- κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) 及其通路,使机体发生全身炎症反应^[6]。内皮细胞在活化后可使机体发生凝血功能障碍,进一步导致脑组织微循环障碍,使脑组织缺氧,引起组织水肿;内皮细胞释放的炎症因子使淋巴细胞和中性粒细胞作用于脑部微血管,使其血管扩张,发生炎症反应,从而造成 SAE^[7]。

1.3 补体级联反应:研究表明,补体激活可能导致炎症反应、白细胞募集、神经细胞死亡和血脑屏障功能障碍等,而补体系统在抵御感染的过程中扮演着关键角色^[8]。补体激活可导致中枢蛋白 C3 和 C5 裂解,进而产生过敏毒素,其上可上调导致血脑屏障破坏和胶质增生, Toll 样受体 4 (Toll-like receptor 4, TLR4) 上调,并伴随着 TNF、诱导型一氧化氮合酶 (inducible nitric oxide synthase, iNOS) 发生改变。Stöve 等^[9]的研究表明,脓毒性休克患者体内过敏毒素 C3a 水平显著增加,推测其可能是提示脓毒症发病的指标。这也进一步表明,补体级联反应在脓毒症发生发展中发挥着重要作用。补体蛋白与免疫系统包括细胞因子在内的其他几种信号通路相互联系、相互调节,通过增加细胞因子和趋化因子的生成而促使脑部炎症的发生,并导致脑细胞坏死、凋亡和水肿,最终造成 SAE。

1.4 促炎细胞因子的影响:细胞因子介导的炎症反应是引起脓毒症的重要原因之一。在脓毒症患者中,炎症反应导致血脑屏障的完整性受到损害,从而允许细胞因子在中枢神经系统内发挥作用^[10];此外,炎症反应还会引起中性粒细胞浸润、组织水肿、细胞凋亡或坏死等多种病理学改变。上述这些病理学改变均是由肿瘤坏死因子受体 1 (tumor necrosis factor receptor-1, TNF-1) 介导 TNF- α 激活 I κ B- α /NF- κ B 通路,从而生成 IL-1 β 、TNF- α 等炎症因子。由于血脑屏障受到损伤,其通透性增强,炎症因子通过血脑屏障传递到脑组织中,小胶质细胞在接受这些刺激后释放出新的炎症因子,进一步加重神经功能损伤,诱发 SAE。Palaga 等^[11]的研究表明,Notch 信号通路在 SAE 发生中扮演着关键的角色,Notch 信号通路会激活其他炎症通路,并引起一系列的“炎症风暴”,最终导致神经细胞坏死,使患者出现精神状态改变、昏迷。

1.5 一氧化氮 (nitrogen monoxide, NO) 的毒性:在正常大脑组织中, iNOS 具有调节神经传递、神经血管耦合和细胞呼吸功能,在正常生理浓度下通过 Ca²⁺ 调节的方式产生 NO, NO 再通过 iNOS 产生环磷酸鸟苷 (guanosine monophosphate, GMP) 循环。但在脓毒症患者体内, TNF- α 等细胞因子刺激 iNOS 表达,产生浓度较高的 NO, 干扰代谢与血流之间的联系,增加 GMP 的产生来调节突触传递,导致记忆形成、神经内分泌功能和行为活动的中断^[12]。此外, iNOS 还会影响细胞与氧的结合,导致线粒体功能障碍,进而影响脑细胞代谢。

Liaudet 等^[12]的研究表明,抑制 iNOS 的合成可以有效改善患者血液流动,进而治疗 SAE。

1.6 神经递质异常:研究表明,SAE 时,患者体内多巴胺、胆碱、5-羟色胺 (5-hydroxytryptamine, 5-HT) 等神经递质会异常释放,导致其行为、功能和精神状态发生改变^[13]。另外,临床研究表明,SAE 患者血浆中芳香族氨基酸水平较健康对照组明显升高,而支链氨基酸水平则较健康对照组显著降低,导致支链氨基酸/芳香族氨基酸比例失调,主要原因是去甲肾上腺素、多巴胺和 5-HT 失衡,使分泌较多的芳香族氨基酸通过血脑屏障,造成神经细胞功能紊乱,诱发脑部炎症^[14]。还有研究表明,谵妄脓毒症患者体内色氨酸和酪氨酸水平明显升高,引起其合成的神经递质水平异常,导致 SAE^[15]。由此可见,神经递质是影响 SAE 发生的一个重要因素,这可能是因为脓毒症时,其炎症过程常伴随众多神经递质系统包括谷氨酸、单胺能和神经营养通路的改变,破坏体内胺类等神经递质的稳态,导致 SAE 患者行为、认知和情绪发生改变。

1.7 大脑微循环障碍:研究表明,脓毒症会引起全身炎症反应,从而造成血压降低,脑组织自我调节功能受损,导致脑灌注不足,脑组织微循环障碍,最终引起脑组织代谢异常^[16]。此外,脓毒症患者常伴随脑水肿及血栓形成,毛细血管通透性增加,使脑部自我调节功能紊乱。脓毒症患者体内还会发生 NO 和二氧化碳水平的调节失衡,进而使大脑微循环障碍,导致脑组织受损^[17]。在羊 SAE 模型中,当血脑屏障通透性增加时,血管周围局部组织水肿并压迫血管,改变了脑部微循环,最终造成脑灌注减少,引起循环障碍^[18]。上述结果均表明,脑部微循环在 SAE 中发挥着重要的作用。

1.8 白细胞的作用:白细胞是先天免疫应答和适应性免疫应答的关键影响因子,各种趋化因子和黏附分子引导白细胞到达炎症部位,从而形成了一个复杂的网络体系。白细胞被 TNF- α 、IL-1 β 、血管生成素-2 (angiopoietin-2, Ang-2) 和补体级联蛋白等不同的炎症蛋白因子吸引到损伤部位,导致中性粒细胞功能障碍,引起脑组织水肿。Cunneen 等^[19]的研究表明,炎症反应循环中活化的白细胞产生氧自由基,与红细胞膜发生反应,促使红细胞体积增大,无法通过微血管,加剧脓毒症时的脑组织低灌注,损害线粒体功能,限制机体向大脑提供氧气,最终导致脑组织受到损伤。

1.9 线粒体功能障碍:研究表明,脓毒症患者体内的线粒体功能会受到影响,代谢减缓导致能量供给不足,造成内膜质子通透性增加,导致氧化磷酸化效率降低,生成的能量减少,从而影响细胞的氧化代谢,超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD) 与过氧化氢酶 (catalase, CAT) 的比例发生改变,造成脑组织氧化损伤^[20]。当脓毒症发生时,在 SOD 的影响下,线粒体氧自由基生成增多,过多的氧自由基可诱导脑细胞电子传递链和电位异常,使细胞死亡^[21]。此外,炎症因子在这些氧自由基的刺激下大量释放,从而促进了脑组织中炎症反应的发生。d'Avila 等^[22]的研究表明,细胞色素 C 也参与了脓毒症的线粒体功能障碍,其可诱导脓毒症患者脑组织神经元细胞凋亡,促进 SAE 的进展。

1.10 星形胶质细胞作用:星形胶质细胞是中枢神经系统的主要胶质细胞群,对中枢神经系统起着重要的支撑和稳定作用。在脓毒症发生时,炎症反应导致星形胶质细胞增生,引发脑组织水肿,活化的星形胶质细胞进一步诱导 iNOS 合成,生成过量 NO,从而加重炎症反应^[23],破坏血脑屏障完整性,使氨基酸代谢异常,进而诱发神经、精神系统异常,造成 SAE。

1.11 小胶质细胞活化:小胶质细胞因为其独特的生物学功能,在神经系统的生理过程中发挥着极其重要的作用。在脓毒症患者体内,活化后的小胶质细胞会产生大量的活性氧(reactive oxygen species, ROS)等物质,从而引起强烈的氧化应激反应;同时,还会产生大量的炎症因子及补体 C1q、C2、C3、C4 等^[24],促进了大脑的炎症反应。此外,活化的小胶质细胞可吞噬坏死的细胞碎片等物质,造成神经元损伤^[25]。小胶质细胞活化后,通过上述机制最终导致患者脑组织细胞功能异常,诱发脑部炎症,进而造成 SAE。

1.12 Ca²⁺ 水平异常:Ca²⁺ 在人体内广泛存在,被称为第二信使,对于维持机体的肌肉收缩、神经递质传递、细胞代谢、细胞周期调控等起着重要作用。脓毒症患者线粒体功能障碍,脑部氨基酸比例失调,使 Ca²⁺ 水平显著升高,破坏了脑细胞的离子通道,使大量有毒物质如苯丙氨酸、6-羟多巴胺等通过血脑屏障进入脑内^[26],诱导神经元细胞凋亡,造成 SAE。

1.13 酸中毒:研究表明,在脓毒症发生时, iNOS 的异常分泌,脑部微循环障碍造成的低血压,干扰了脑部的氧化代谢反应,脑由于缺血缺氧,导致大量的乳酸堆积,造成细胞内外酸中毒^[27]。此外,酸中毒能促进氧化应激介导的神经损伤机制,协同 Ca²⁺ 通道激活,使 Ca²⁺ 水平异常,加速神经毒性物质进入脑内,诱发一系列应激反应,损伤脑细胞,这可能是造成 SAE 发生的原因之一。

目前对于 SAE 发病机制的研究主要集中在上述几方面

(图 1),但确切发病机制尚不明确,未来需进一步研究证实。

2 SAE 的诊断方法

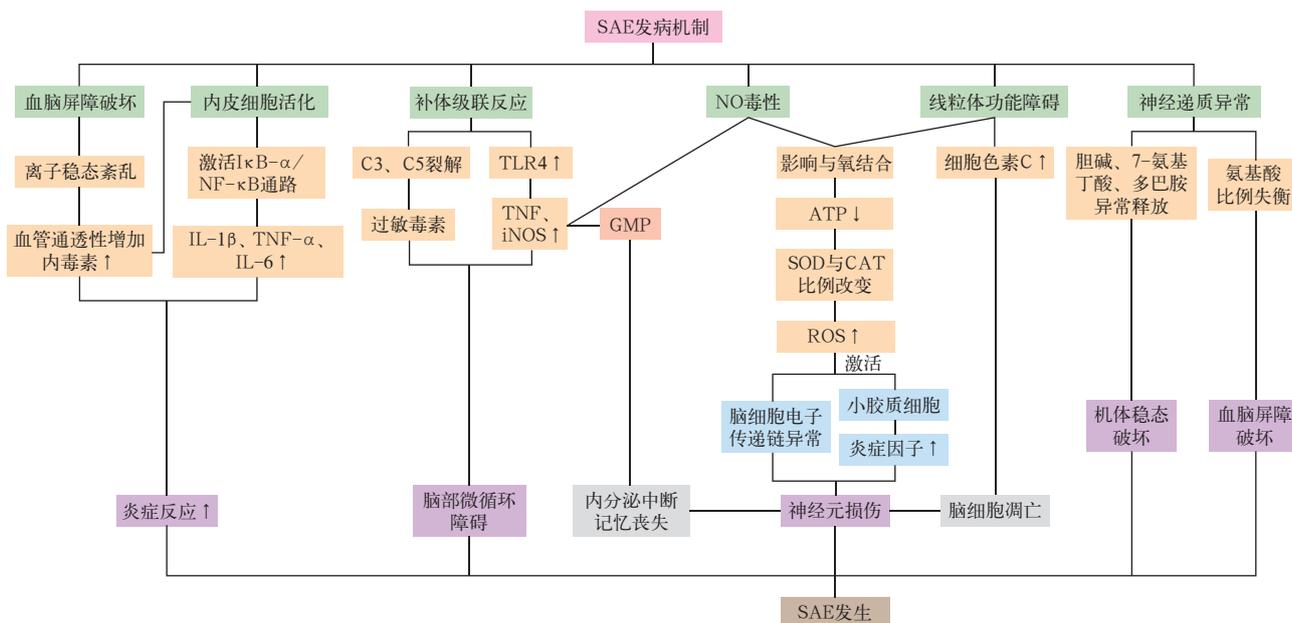
诊断 SAE 是一个复杂的过程,临床医生在做出最终诊断之前,必须排除药物使用、电解质紊乱和中枢神经系统紊乱等造成的干扰。临床症状是诊断 SAE 的基础^[28],但是识别 SAE 症状比较困难。

临床上,脓毒症患者在出现嗜睡、意识模糊、反应迟钝、躁动不安、昏迷等精神状态改变时,临床医生应该首先考虑 SAE。判断患者是否发生 SAE 需结合以下几点:① 患者是否出现全身炎症反应;② 是否能排除原发性脑部疾病、感染等情况;③ 有无急性精神状态改变。

目前针对 SAE 尚缺乏统一的诊断标准,临床医生要先排除自身脑部疾病及其他情况,如器官衰竭、脑膜炎、痴呆、渗透压失调、脑梗死、脑出血等,当脓毒症患者出现精神状态改变和认知功能障碍时,初步考虑发生了 SAE。此外,影像学对于诊断 SAE 也很重要^[21],磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)对于脑部肿胀和梗死有较好的辅助诊断作用。

脑电图(electroencephalogram, EEG)是识别 SAE 最敏感的技术之一,其波型呈递进变化。在临床上,α 波反应正常,θ 波表明脑皮质功能受损,δ 波表明患者意识发生障碍,当三相波以及抑制波型出现时,患者出现意识不清甚至昏迷等,这些异常波型表明大脑深层结构出现紊乱,且在脓毒症患者中,θ 波和 δ 波及异常三相波活动的发生主要与 SAE 发生有关^[29]。将影像学与 EEG 相结合,对于 SAE 的临床诊断更有借鉴意义。

除临床症状诊断外,国内外学者也对 SAE 的生物标志物进行了研究。杨志明等^[30]的研究表明,随着脓毒症患者脑功能障碍持续时间延长,血 C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP)和降钙素原(procalcitonin, PCT)水平逐渐升高,说明



注: SOD 为超氧化物歧化酶, CAT 为过氧化氢酶; ↑ 表示升高, ↓ 表示降低

图 1 SAE 发病机制流程图

CRP 水平升高和脑血管改变与 SAE 的发生密切相关。血清中的中枢神经特异性蛋白 S100 β 在血脑屏障被破坏时大量释放,血清中 S100 β 水平升高可能是诱发 SAE 的关键因素之一。另外,血清神经胶质病变标志物 S10013 和神经元特异性烯醇化酶(neuron-specific enolase, NSE)在神经元受损时会被大量释放^[31],且 NSE 水平与脑损伤程度相关,将其与炎症标志物 IL-6 联合检测,可能对 SAE 的辅助诊断更有帮助。

S100A8 在免疫应答中发挥着重要的作用。Zhang 等^[32]的实验结果显示,在炎症反应中 S100A8 与 TLR4 结合,对信号通路具有调节作用。肿瘤坏死因子受体相关因子 6(tumor necrosis factor receptor-associated factor 6, TRAF6)是诱导肿瘤发生的一种重要因子。朱德胜等^[33]通过观察发现,在 SAE 患者血液中 S100A8 和 TRAF6 水平均较高,而且它们的特异性较好、敏感性较弱,可作为诊断 SAE 的较好的生物标志物。

由此可见,CRP、S100 β 、NSE 和 S100A8 对于 SAE 具有较高的辅助诊断意义。目前,针对 SAE 诊断尚无“金标准”,通过临床表现,并结合生物标志物推测脑损伤情况,及时检测炎症因子水平,可能会成为未来诊断该疾病的“金标准”。

3 SAE 的治疗方法

由于 SAE 的发病机制及诊断标准均尚未明确,因此关于 SAE 的治疗方案也较为有限,需要进一步完善。目前对于 SAE 的治疗,主要根据临床症状对发病部位进行治疗,包括抗感染治疗、粪移植(fecal microbiota transplantation, FMT)治疗、氨基酸治疗、亚低温治疗和药物治疗,以控制感染源、减轻炎症反应和脑部氧化应激反应为主。

3.1 抗感染治疗:研究表明,胆道感染和肠源性感染会大大增加 SAE 的发生率^[34]。因此,对于脓毒症合并消化系统感染患者,要制定合适的抗感染治疗方案。抗菌药物或抗感染药物的应用可抑制炎症因子释放,起到消炎作用,进而减轻脑部水肿,保护血脑屏障功能,从而改善患者的症状^[35]。

3.2 FMT 治疗:健康者体内的肠道菌群都维持在一个动态平衡中,肠道菌群参与调控大脑神经递质的释放;脓症患者体内肠道菌群发生异常改变,通过将健康者肠道中的菌群转移到患者体内,即 FMT 治疗^[36]。FMT 治疗可减少大脑炎症因子的释放,抑制神经胶质细胞活化,减轻炎症反应,可以作为治疗 SAE 的一种手段。

3.3 氨基酸治疗:SAE 患者体内经常发生氨基酸代谢紊乱,引起脑组织代谢异常,临床上一般通过输注支链氨基酸使患者大脑内氨基酸比例恢复正常,进一步缓解 SAE 的症状^[37]。

3.4 亚低温治疗:亚低温治疗是通过物理方法对患者进行局部降温或全身降温,目的是减少脑部耗氧量,维持血脑屏障功能正常,减轻脑水肿,降低炎症反应的损伤^[38]。亚低温治疗 SAE 提出了一种假设,未来仍需进一步临床治疗来验证。

3.5 药物治疗:随着人们对 SAE 研究的不断深入,目前已经有一部分药物在临床常规使用,现对此类药物及具有潜在治疗效果的药物进行归纳总结。

3.5.1 维生素类:维生素 C 是一种多羟基化合物,具有很强的还原性及抗炎和抗氧化作用,是临床上常用的抗氧化剂。

有研究表明,脓毒症患者的抗氧化物质被大量消耗,体内维生素 C 含量也随之下落,从而造成氧化损伤^[39]。维生素 C 可通过多种机制治疗脓毒症:首先,维生素 C 具有抗炎作用,可抑制炎症因子的释放;其次,维生素 C 还有凝血作用,可减轻患者的脑部出血状况^[40];此外,维生素 C 还可以保护脑部 AEC 细胞免受氧化应激作用带来的损伤,调节机体的免疫功能,从而帮助患者减轻症状。因此,维生素 C 可作为治疗 SAE 的潜在药物。

维生素 D 是一种脂溶性维生素,是环戊烷多氢菲类化合物,具有免疫调节的功能,对于维持机体稳态起着至关重要的作用。在脓症患者体内,炎症因子水平在维生素 D 含量下降时升高,从而引起一系列炎症反应^[41]。维生素 D 能减少炎症因子的释放,减轻免疫反应。维生素 D 还具有保护大脑 AEC 细胞的作用,维持血脑屏障功能正常,使免疫系统恢复正常,在治疗 SAE 方面具有较大的潜力。

3.5.2 抗菌药物:抗菌药物是治疗脓毒症及 SAE 的常用药物,可控制感染源。虽然抗菌药物能直接杀死感染部位的细菌,但同时也将产生大量炎症因子脂多糖,造成免疫系统紊乱,从而加重患者病情。抗菌肽的出现则很好地解决了这个问题,它能明显减少炎症因子的释放,维持机体免疫系统稳态^[42]。但是长期使用抗菌药物会导致细菌产生耐药性,所以应用此类药物治疗 SAE 还需要更深入研究。

3.5.3 他汀类药物:他汀类药物是一种还原酶抑制剂,常用于治疗心脑血管疾病。王惟浩等^[43]的研究表明,他汀类药物可通过多种途径治疗 SAE:①他汀类药物可分泌抗氧化酶,参与氧化应激反应,减轻脑部细胞中线粒体损伤;②他汀类药物可促进 T 淋巴细胞分化和分裂,进而调节机体的免疫功能;③他汀类药物可影响 iNOS 的表达,减少 NO 的合成,减轻脑水肿,保护内皮细胞,抑制中性粒细胞的激活,减轻炎症级联反应。此外,他汀类药物还被发现具有调节肠道菌群功能的作用^[44],而异常的肠道菌落可能会引起一系列炎症反应,这为治疗 SAE 又提供了一个新的方向。

3.5.4 益生菌:健康者体内的肠道菌群维持在一个正常水平,肠道健康也影响着整个机体的健康,肠道屏障可保护机体免受细菌的感染。在脓症患者体内,全身炎症反应导致肠道屏障被破坏,肠道微生物紊乱,造成肠道吸收欠佳,营养不良,影响其正常的生理代谢。益生菌能改变肠道菌群的多样性,产生大量的有益菌株,从而改善食欲和营养吸收,恢复肠道屏障健康有序,减轻炎症反应,进而对脓毒症及 SAE 具有明显的治疗效果^[45],FMT 更是说明了这一点。所以,在未来把益生菌作为治疗 SAE 的一种药物,具有很好的前景。

3.5.5 乌司他丁:乌司他丁常被用作蛋白酶抑制剂,用于治疗炎症性疾病。Cao 等^[46]的研究表明,减少使用乌司他丁干预后,脓毒症小鼠体内 T 淋巴细胞数量增加,进而使炎症因子的释放减少,脑部炎症反应减轻,免疫功能恢复正常,小鼠存活率大大增加,有望成为治疗 SAE 的药物之一。

3.5.6 其他治疗药物

3.5.6.1 舒血宁和芪参活血颗粒:研究表明,舒血宁和芪参

活血颗粒可用于治疗脓毒症^[47]。舒血宁和芪参活血颗粒能显著降低患者体内 NO 含量,减轻脑组织水肿,促进脑血液循环,增加脑血流量,改善和保护脑细胞,维持脑细胞在缺氧情况下的能量代谢,提高脑细胞的耐缺氧能力;同时可减轻患者的炎症反应,使免疫功能恢复正常,对治疗 SAE 具有很好的效果。

3.5.6.2 雷帕霉素:雷帕霉素在临床上是一种新型大环内酯类免疫抑制剂。雷帕霉素可以阻断炎症因子的释放,并且通过不同的细胞因子受体阻断信号转导,抑制 T 淋巴细胞分裂,从而抑制免疫反应,减轻“炎症风暴”引起的细胞损伤^[48],对治疗 SAE 具有一定的潜力。

3.5.6.3 间充质干细胞 (mesenchymal stem cells, MSC):MSC 细胞是一种多能干细胞,常用于治疗多种血液系统疾病、神经系统疾病、自身免疫性疾病等。研究表明, MSC 能减少脓毒症患者细胞凋亡,提高抗炎因子水平,降低促炎因子水平,抑制 T 淋巴细胞活化,从而减轻炎症反应,达到治疗 SAE 的效果^[49],但此方法还需在临床上得到进一步研究。

3.5.6.4 利鲁唑:临床上,利鲁唑常用于延长肌萎缩侧索硬化 (amyotrophic lateral sclerosis, ALS) 患者的生命,它能抑制谷氨酸释放,干扰神经递质的释放与氨基酸的特异性结合等。徐兆发^[50]的研究表明,利鲁唑可以抑制谷氨酸的释放,减轻脑水肿,维持血脑屏障通透性,从而对 SAE 具有一定的治疗效果,但仍有待进一步研究。

3.5.6.5 黄连解毒汤:黄连解毒汤由黄连、黄芩、黄柏、栀子组成,具有清热解毒的作用,临床常用于治疗脓毒症等。黄连解毒汤具有抗炎、抗菌、抗内毒素、抗氧化、抗肿瘤和止泻的特性^[51],并且对肝脏和神经系统具有保护作用。谭焱等^[52]的研究表明,黄连解毒汤含有栀子苷、黄芩苷、巴马汀和小檗碱等化合物,可以抑制 TLR4 的表达及 IL-6、TNF- α 等炎症因子的释放,从而起到抗脓毒症的作用。此外,这些化合物与脂质 A 之间的高亲和力结合可能是其体内外毒素活性的重要基础,但仍需进一步临床研究证明。

3.5.6.6 艾司洛尔:艾司洛尔是一种受体阻滞剂,可通过抑制 TLR4 及其 NF- κ B、TNF- α 的产生来减轻炎症反应,调节心脑血管系统,同时改变机体内部的微循环^[53],在抗炎、调节免疫和代谢及改善预后等方面发挥着重要作用,对于治疗 SAE 患者可能具有较好的临床应用前景。

3.5.6.7 胰岛素:胰岛素是由胰岛细胞分泌的一种能够降低血糖的激素,对于维持机体的代谢平衡起着重要作用。在重症监护病房 (intensive care unit, ICU) 中,严格控制糖分的摄入,可极大减少脓毒症患者的病死率。已有动物研究表明,在给 SAE 大鼠注射胰岛素治疗后,大鼠体内炎症因子的含量显著降低,其自发性行为学活动明显恢复,反映出胰岛素可通过减轻炎症反应对 SAE 的治疗起辅助作用^[54]。在临床治疗时,大剂量胰岛素可能会导致低血糖,加重病情,因此控制好胰岛素的用量,可作为 SAE 的一种辅助治疗方法。

3.5.6.8 右美托咪定:右美托咪定是一种 α 激动剂,具有较好的镇静作用,右美托咪定可通过抑制神经元凋亡和降低炎

症因子的释放^[55],进而对 SAE 可能具有较好的治疗作用。有研究表明,在 SAE 患者镇静剂的选择上,与接受劳拉西泮治疗的患者相比,右美托咪定对患者具有神经保护作用,这些患者在 28 d 内有更多的无谵妄天数和更低的病死率^[56]。但是右美托咪定也可造成低血压、心率过慢等症状,从而加重病情,因此在临床上用于治疗 SAE 还需进一步探讨。

4 总结与展望

综上所述,SAE 是 ICU 的严重疾病之一,具有较高的病死率。由于脓毒症通过许多独特的途径影响大脑,使得 SAE 的病理特点复杂,确切发病机制尚不明确,我们可以将炎症反应与脑功能障碍更深入地联系起来,对于未来明确 SAE 的发病机制具有较大帮助。

目前针对 SAE 的诊断还没有“金标准”,并且在诊断时要排除药物干扰、原发性神经疾病等多种因素的影响。SAE 的诊断主要通过 EEG 和影像学检查等常规手段,如果将敏感性、特异性更高的蛋白生物标志物与常规手段相结合,可能对于 SAE 的诊断更有意义。

目前对于 SAE 的治疗主要集中在控制感染源、纠正内环境紊乱、支链氨基酸应用、物理方法治疗等,但都不能起到很好的效果,所以开发神经保护剂、FMT 治疗、中药治疗等新的手段,或者针对发病机制中血脑屏障破坏、小胶质细胞和星形胶质细胞功能障碍、内皮细胞活化等方面进行针对性的研究治疗,以维持信号通路正常和内环境稳态,开辟新的基因治疗手段,对于治疗 SAE 至关重要。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 李 镒,刘景峰,段美丽.脓毒症相关性脑病的流行病学分析[J].医学综述,2017,23(1):141-144. DOI: 10.3969/j.issn.1006-2084.2017.01.033.
- [2] Gallix BP, Taourel P, Dauzat M, et al. Flow pulsatility in the portal venous system: a study of Doppler sonography in healthy adults [J]. AJR Am J Roentgenol, 1997, 169 (1): 141-144. DOI: 10.2214/ajr.169.1.9207514.
- [3] 谢志超,廖雪莲,康焰.脓毒症相关性脑病的诊疗与研究新进展[J].中国感染与化疗杂志,2015,15(6):609-613. DOI: 10.3969/j.issn.1009-7708.2015.06.023.
- [4] 李言鹏,杜转环,张海丹,等.脓毒症相关性脑病诊断及治疗研究进展[J].解放军医学杂志,2019,44(8):712-716. DOI: 10.11855/j.issn.0577-7402.2019.08.15.
- [5] Jacob A, Brorson JR, Alexander JJ. Septic encephalopathy: inflammation in man and mouse [J]. Neurochem Int, 2011, 58 (4): 472-476. DOI: 10.1016/j.neuint.2011.01.004.
- [6] 朱嘉敏,梁群,谢小玉.脓毒症相关性脑病中西医研究进展[J].中国中西医结合急救杂志,2022,29(4):491-495. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2022.04.026.
- [7] Siami S, Annane D, Sharshar T. The encephalopathy in sepsis [J]. Crit Care Clin, 2008, 24 (1): 67-82, viii. DOI: 10.1016/j.ccc.2007.10.001.
- [8] 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.
- [9] Stöve S, Welte T, Wagner TO, et al. Circulating complement proteins in patients with sepsis or systemic inflammatory response syndrome [J]. Clin Diagn Lab Immunol, 1996, 3 (2): 175-183. DOI: 10.1128/cdli.3.2.175-183.1996.
- [10] 李龙艳,袁世炎,尚游.脓毒症相关性脑病的研究进展[J].中华危重病急救医学,2014,26(10):766-768. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2014.10.024.
- [11] Palaga T, Buranaruk C, Rengpipat S, et al. Notch signaling is activated by TLR stimulation and regulates macrophage functions [J]. Eur J Immunol, 2008, 38 (1): 174-183. DOI: 10.1002/eji.200636999.

- [12] Liaudet L, Soriano FG, Szabó C. Biology of nitric oxide signaling [J]. *Crit Care Med*, 2000, 28 (4 Suppl): N37-N52. DOI: 10.1097/00003246-200004001-00005.
- [13] Gunther ML, Morandi A, Ely EW. Pathophysiology of delirium in the intensive care unit [J]. *Crit Care Clin*, 2008, 24 (1): 45-65, viii. DOI: 10.1016/j.ccc.2007.10.002.
- [14] Nakamura T, Kawagoe Y, Matsuda T, et al. Effects of polymyxin B-immobilized fiber hemoperfusion on amino acid imbalance in septic encephalopathy [J]. *Blood Purif*, 2003, 21 (4-5): 282-286. DOI: 10.1159/000072546.
- [15] Pandharipande PP, Morandi A, Adams JR, et al. Plasma tryptophan and tyrosine levels are independent risk factors for delirium in critically ill patients [J]. *Intensive Care Med*, 2009, 35 (11): 1886-1892. DOI: 10.1007/s00134-009-1573-6.
- [16] Taccone FS, Castanares-Zapatero D, Peres-Bota D, et al. Cerebral autoregulation is influenced by carbon dioxide levels in patients with septic shock [J]. *Neurocrit Care*, 2010, 12 (1): 35-42. DOI: 10.1007/s12028-009-9289-6.
- [17] 钱雅君, 李静, 董丹江, 等. 局部脑氧饱和度预测脓毒症相关性脑病发生的临床价值 [J]. *中华危重病急救医学*, 2022, 34 (4): 412-415. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20211116-01719.
- [18] Taccone FS, Su FH, Pierrakos C, et al. Cerebral microcirculation is impaired during sepsis: an experimental study [J]. *Crit Care*, 2010, 14 (4): R140. DOI: 10.1186/cc9205.
- [19] Cunneen J, Cartwright M. The puzzle of sepsis: fitting the pieces of the inflammatory response with treatment [J]. *AACN Clin Issues*, 2004, 15 (1): 18-44. DOI: 10.1097/00044067-200401000-00003.
- [20] 赖敏, 李双杰. 脓毒症线粒体损伤的氧化应激机制及靶向抗氧化剂的研究 [J]. *国际儿科学杂志*, 2014, 41 (5): 458-461. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4408.2014.05.002.
- [21] Papadopoulos MC, Davies DC, Moss RF, et al. Pathophysiology of septic encephalopathy: a review [J]. *Crit Care Med*, 2000, 28 (8): 3019-3024. DOI: 10.1097/00003246-200008000-00057.
- [22] d'Avila JC, Santiago AP, Amâncio RT, et al. Sepsis induces brain mitochondrial dysfunction [J]. *Crit Care Med*, 2008, 36 (6): 1925-1932. DOI: 10.1097/CCM.0b013e3181760c4b.
- [23] 邓晰明, 邹琪, 郑胜永, 等. 安宫牛黄丸对脓毒症大鼠脑功能保护作用的机制研究 [J]. *中华危重病急救医学*, 2021, 33 (8): 979-984. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20210506-00659.
- [24] Arumugam TV, Woodruff TM, Lathia JD, et al. Neuroprotection in stroke by complement inhibition and immunoglobulin therapy [J]. *Neuroscience*, 2009, 158 (3): 1074-1089. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2008.07.015.
- [25] Michels M, Danielski LG, Dal-Pizzol F, et al. Neuroinflammation: microglial activation during sepsis [J]. *Curr Neurovasc Res*, 2014, 11 (3): 262-270. DOI: 10.2174/15672026116666140520122744.
- [26] 朱旭生. 血钙离子水平与脓毒症严重程度及其预后的相关性研究 [J]. *中外医学研究*, 2015, 13 (2): 10-12. DOI: 10.14033/j.cnki.cfmr.2015.02.005.
- [27] Nielsen TH, Bindeslev TT, Pedersen SM, et al. Cerebral energy metabolism during induced mitochondrial dysfunction [J]. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2013, 57 (2): 229-235. DOI: 10.1111/j.1399-6576.2012.02783.x.
- [28] Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3) [J]. *JAMA*, 2016, 315 (8): 801-810. DOI: 10.1001/jama.2016.0287.
- [29] Ozyürek H, Turanlı G, Aliefendioglu D, et al. Repetitive EEG recordings are necessary for the diagnosis of early myoclonic encephalopathy [J]. *Neurol India*, 2005, 53 (2): 235-237. DOI: 10.4103/0028-3886.16423.
- [30] 杨志明, 黄瑞文, 廖镇宇. 降钙素原、超敏 C-反应蛋白、白细胞计数对新生儿脓毒症早期诊断的临床意义 [J]. *实用检验医师杂志*, 2020, 12 (4): 217-220. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2020.04.008.
- [31] Hsu AA, Fenton K, Weinstein S, et al. Neurological injury markers in children with septic shock [J]. *Pediatr Crit Care Med*, 2008, 9 (3): 245-251. DOI: 10.1097/PCC.0b013e3181727b22.
- [32] 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.
- [33] 朱德胜, 曾方玲, 罗兰. 脓毒症危重患儿血清降钙素原水平变化及临床意义 [J]. *实用检验医师杂志*, 2017, 9 (4): 241-243. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2017.04.014.
- [34] 廖宏森, 李浩甲, 斯妍娜, 等. 肠道菌群通过胞葬影响脓毒症相关性脑病的研究进展 [J]. *中华危重病急救医学*, 2022, 34 (2): 194-197. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20210525-00779.
- [35] 祝森志, 黄伟平, 彭宇华, 等. 胆碱能抗炎效应介导醒脑静对脓毒症相关性脑病的保护作用 [J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2020, 27 (2): 161-164. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2020.02.008.
- [36] 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.
- [37] Wratten ML. Therapeutic approaches to reduce systemic inflammation in septic-associated neurologic complications [J]. *Eur J Anaesthesiol Suppl*, 2008, 42: 1-7. DOI: 10.1017/S0265021507003444.
- [38] Ji MH, Xia DG, Zhu LY, et al. Short- and long-term protective effects of melatonin in a mouse model of sepsis-associated encephalopathy [J]. *Inflammation*, 2018, 41 (2): 515-529. DOI: 10.1007/s10753-017-0708-0.
- [39] Fowler AA 3rd, Syed AA, Knowlson S, et al. Phase I safety trial of intravenous ascorbic acid in patients with severe sepsis [J]. *J Transl Med*, 2014, 12: 32. DOI: 10.1186/1479-5876-12-32.
- [40] Fujii T, Luethi N, Young PJ, et al. Effect of vitamin C, hydrocortisone, and thiamine vs hydrocortisone alone on time alive and free of vasopressor support among patients with septic shock: the VITAMINS randomized clinical trial [J]. *JAMA*, 2020, 323 (5): 423-431. DOI: 10.1001/jama.2019.22176.
- [41] Olejarova M, Dobisova A, Suchankova M, et al. Vitamin D deficiency: a potential risk factor for sepsis development, correlation with inflammatory markers, SOFA score and higher early mortality risk in sepsis [J]. *Bratisl Lek Listy*, 2019, 120 (4): 284-290. DOI: 10.4149/BLL_2019_040.
- [42] 范仲敏, 李仪, 唐梅, 等. 抗菌肽在脓毒症治疗中的应用进展 [J]. *中华危重病急救医学*, 2021, 33 (5): 626-629. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20200828-00602.
- [43] 王惟浩, 马浩. 脓毒症的治疗药物及其作用机制研究进展 [J]. *中国现代应用药学*, 2020, 37 (24): 3057-3062. DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2020.24.021.
- [44] Vieira-Silva S, Falony G, Belda E, et al. Statin therapy is associated with lower prevalence of gut microbiota dysbiosis [J]. *Nature*, 2020, 581 (7808): 310-315. DOI: 10.1038/s41586-020-2269-x.
- [45] 李素彦, 许宁, 花然亮, 等. 粪菌移植通过肠道菌群调节脓毒症大鼠脑皮层胆碱能抗炎通路 [J]. *中华危重病急救医学*, 2019, 31 (9): 1102-1107. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2019.09.009.
- [46] Cao C, Yin CF, Chai YF, et al. Ulinastatin mediates suppression of regulatory T cells through TLR4/NF- κ B signaling pathway in murine sepsis [J]. *Int Immunopharmacol*, 2018, 64: 411-423. DOI: 10.1016/j.intimp.2018.09.025.
- [47] 邹明杰, 郑霞. 辛伐他汀纳米粒通过调节诱导型一氧化氮合酶/内皮型一氧化氮合酶系统对小鼠脓毒症相关急性肺损伤的影响 [J]. *中华危重病急救医学杂志 (电子版)*, 2018, 11 (6): 393-399. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-6880.2018.06.007.
- [48] Houtman J, Freitag K, Kimber N, et al. Beclin1-driven autophagy modulates the inflammatory response of microglia via NLRP3 [J]. *EMBO J*, 2019, 38 (4): e99430. DOI: 10.15252/embj.201899430.
- [49] 游晖, 陈凯, 许吉生. 间充质干细胞干预对脓毒症大鼠炎症因子作用机制的研究 [J]. *中华医院感染学杂志*, 2019, 29 (10): 1466-1469. DOI: 10.11816/cn.ni.2019-183366.
- [50] 徐兆发. MK-801、牛磺酸和利鲁唑对甲基汞致大鼠脑谷氨酸代谢及氧化损伤的影响 [C]// 中国预防学会, 中国疾病预防控制中心. 2011 年全国环境卫生学术年会论文集, 深圳, 2011. 北京: 中国预防学会, 中国疾病预防控制中心, 2011: 248-252.
- [51] Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016 [J]. *Intensive Care Med*, 2017, 43 (3): 304-377. DOI: 10.1007/s00134-017-4683-6.
- [52] 谭焱, 陆付耳, 徐丽君, 等. 黄连解毒汤对 2 型糖尿病大鼠细胞因子 IL-4 和 IL-10 水平的影响 [J]. *微循环学杂志*, 2005, 15 (3): 44-45, 49. DOI: 10.3969/j.issn.1005-1740.2005.03.017.
- [53] 李杜鹏, 赵妮, 罗书航, 等. 艾司洛尔对脓毒症大鼠肺脏保护作用的实验研究 [J]. *中华急诊医学杂志*, 2018, 27 (1): 78-84. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2018.01.016.
- [54] Chen QY, Yu WK, Shi JL, et al. Insulin alleviates the inflammatory response and oxidative stress injury in cerebral tissues in septic rats [J]. *J Inflamm (Lond)*, 2014, 11: 18. DOI: 10.1186/1476-9255-11-18.
- [55] 蔡玥娇, 刘华跃, 钟丽敏, 等. 右美托咪定对脓毒症大鼠脑组织炎性反应的影响 [J]. *中华麻醉学杂志*, 2013, 33 (6): 749-751. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1416.2013.06.027.
- [56] Pandharipande PP, Sanders RD, Girard TD, et al. Effect of dexmedetomidine versus lorazepam on outcome in patients with sepsis: an a priori-designed analysis of the MENDS randomized controlled trial [J]. *Crit Care*, 2010, 14 (2): R38. DOI: 10.1186/cc8916.