



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2021.09.001

<http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2021.09.001>

· 综述与讲座 ·

脓毒症相关性脑病:现状与展望

郑毅隽 钟鸣

【摘要】 由脓毒症所导致的脑功能障碍被称为脓毒症相关性脑病(SAE),在脓毒症患者中具有很高的发病率和死亡率,给家庭和社会带来了沉重的医疗负担。其发病机制可能涉及神经炎症反应、血流调节异常、神经递质失调等多种因素。SAE 的临床诊断目前尚缺乏统一标准,治疗手段亦有限。临床上应重视早期筛查,尽早控制原发疾病,优化脓毒症管理。

【关键词】 脓毒症; 脓毒症相关性脑病

【中图分类号】 R631

【文献标识码】 A

脓毒症是一种威胁生命的多因素疾病。近几十年来,脓毒症的发病率不断上升,全球每年约有 3 100 万脓毒症患者,在美国每 10 万人中每年有 300 ~ 1 000 例脓毒症患者^[1]。由脓毒症所导致的脑功能障碍被称为脓毒症相关性脑病(SAE),是一种弥漫性脑功能障碍,由脓毒症所致的全身性炎症反应引起^[2]。SAE 在影响脓毒症患者预后的同时,给家庭和社会带来了沉重的医疗负担。本文从诊疗现状、发病机制及预防治疗方面认识 SAE,探讨其优化管理策略。

一、诊疗现状

1. 流行病学:据报道,SAE 在脓毒症患者中的发病率高达 30% ~ 70%,可表现为从轻度谵妄至重度昏迷等不同程度的脑功能紊乱^[1]。一方面,由于神经系统表现多种多样,目前临床上尚缺乏明确的诊断标准;另一方面,脓毒症时使用镇静药物也会干扰对神经功能的评价,因此使得 SAE 的患病率和死亡率难以被准确评估。有研究报道,在 69 例发热和微生物培养阳性的患者中,32 例出现明显的神经功能障碍,17 例有轻度脑病^[3]。另一项回顾性研究评估了 3 年来 ICU 的住院情况,多达 17.7% 的患者患有 SAE,且 SAE 的发病还取决于患者的感染部位和病因,其中胆道和肠道感染及金黄色葡萄球菌、屎肠球菌、不动杆菌属、铜绿假单胞菌和嗜麦芽窄食单胞菌等病原体感染与 SAE 的发病风险增加相关^[4]。

SAE 的发生不仅影响脓毒症患者的认知功能,还可通过影响自主神经系统和神经-内分泌系统的功能

而影响其他重要器官的功能,加速脓毒症多器官功能障碍综合征的发生和发展,从而导致机械通气时间延长,ICU 住院天数及总住院天数增加,甚至增加死亡率^[5]。SAE 幸存者常遗留不同程度的急性或慢性自主神经功能障碍、谵妄、创伤后应激障碍或认知功能受损等^[6-7]。据报道,在出院后 1 年内,仍有约一半的 SAE 患者可能会出现记忆改变、抑郁、焦虑或认知障碍^[8]。认知障碍主要影响患者的一般记忆、注意力、语言流利性和出院时的执行功能^[9]。

2. 临床评价:由于缺乏统一标准,目前临床上对 SAE 的诊断仍是一种排除性诊断。脓毒症患者需首先排除影响神经功能的其他原因,包括药物作用、代谢紊乱、原发性中枢疾病(脑膜炎、脑炎、脑血管病变、癫痫等)及非感染性全身炎症反应(如烧伤、重症胰腺炎、创伤等)^[10]。神经系统检查是 SAE 患者的基本筛查方法,但不适用于深度镇静的机械通气患者。对未使用镇静药物或轻度镇静的患者,可采用客观的评价量表评估,其中最常用的是 ICU 意识模糊评估法(CAM-ICU),临床研究已验证其具有较高的特异性和敏感性^[11-12]。

当临床评估困难时,亦可以借助仪器检查进行评价,其中最常用的是脑电图(EEG)。轻中度 SAE 患者常见的 EEG 改变包括:α 波(7.5 ~ 12.5 Hz)减慢、θ 波(4 ~ 8 Hz)出现;严重患者可见周期节律性放电[如三相波额叶间歇性节律性 δ 波(4 Hz)活动、一般周期性放电泛化和更广泛的抑制电位]。此外,约有 10% ~ 20% 的脓毒症患者会出现癫痫发作,其中最常见的是非惊厥性癫痫^[13]。研究显示约有 50% 脓毒症患者存在 EEG 异常,且脓毒症患者的死亡率随着 EEG 波形的恶性程度增加而增加^[14]。然而,这些异常的 EEG 表现并不是 SAE 所特有,也可广泛见于其他类型的中

基金项目:复旦大学附属中山医院青年基金项目(2020ZSQN47)

作者单位:200032 上海,复旦大学附属中山医院重症医学科

通讯作者:钟鸣, E-mail:Zhong.ming@zs-hospital.sh.cn

枢神经系统疾病。

除了 EEG 以外,CT 和 MRI 检查也常用于 SAE 的诊断,通常是用于排除其他的器质性中枢神经系统病变。在轻症 SAE 患者中,CT 和 MRI 通常没有阳性表现;在部分严重患者中,MRI 检查可发现一些非特异性结构变化,如脑白质病变、局灶缺血灶、血管源性水肿及后部可逆性脑病综合征(PRES)^[15]。此外,有随访研究在 ICU 存活者中发现,脑容量减少与脓毒症患者远期的认知障碍有关^[16]。

实验室检查尚未发现特异性的 SAE 生物标志物。有研究结果显示,在脓毒症和脓毒症休克患者中,血清 S-100 β 和神经元特异性烯醇化酶(NSE)水平升高与 SAE 的发生具有一定的相关性^[17]。其中,S-100 β 是神经胶质细胞损伤的标志物^[18],而 NSE 是神经元损伤的标志物^[19]。然而,这两种标志物并不是 SAE 所特有,同样见于其他病因导致的脑病,其对 SAE 确切的诊断价值尚不明确。

二、机制研究

迄今为止,导致 SAE 的病理生理学和潜在的分子机制尚未完全阐明。SAE 的病因可能是多因素的,有多种病理机制平行参与、相互影响,并在不同程度上促进了 SAE 的发展^[5],如缺血性/出血性损伤、血脑屏障受损、神经炎症反应(如小胶质细胞激活、星形胶质细胞增生、神经元突触棘密度改变)和神经递质失调等。

1. 中枢炎症反应:大部分研究认为,SAE 的本质是机体对病原体和免疫原性物质的异常免疫应答反应,是机体自身免疫性损伤的病理生理过程。在正常生理条件下,由内皮细胞、星形胶质细胞终板及周细胞组成了大脑的血脑屏障,可维持中枢神经系统微环境稳定,保护大脑免受循环损伤。脓毒症时,脂多糖(LPS)可诱导星形胶质细胞活化^[20],周细胞从基底膜脱离^[21],使得内皮通透性和血脑屏障的完整性被破坏。此时,全身炎症反应释放的大量炎症因子穿过损坏的血脑屏障及缺乏血脑屏障保护的脑室周围组织(CVOs),作用于脑组织而产生中枢炎症性损害^[22]。

目前研究发现,与脓毒症有关的大脑病变主要在额叶皮质和海马^[23],而小胶质细胞可能是中枢炎症的重要靶细胞。有尸检研究显示,脓毒症患者脑灰质和白质的小胶质细胞均被大量激活^[24]。小胶质细胞是神经免疫反应的主要调控成分,通过其激活或抑制,影响宿主对外来病原物的清除。有研究在小胶质细胞上发现了炎症小体 NLRP3 及其相关基因的表达^[25]。小胶质细胞活化后进一步释放白细胞介素(IL)-1 β 、IL-18 等炎症因子,产生神经炎症反应,导致神经元凋亡,引起神经功能损伤^[26]。

2. 血流调节异常:颅内血流动力学的改变在 SAE 的发病过程中也发挥了重要作用。脓毒症患者出现体循环障碍的同时,还存在脑血流自我调节机制受损,产生不同程度的灌注异常^[27]。经颅多普勒超声(TCD)能够帮助临床医生评价脓毒症的脑血流改变。采用 TCD 进行脑血流评价,首先基于两个假设:第一,大脑中动脉血流能够反映包括后循环在内的整个大脑的血流情况;第二,血二氧化碳分压接近正常值。TCD 测量的基本参数是颅内动脉的血流速度,包括收缩期峰流速(PSV)、舒张末期流速(EDV)。通过进一步计算能够得到部分衍生参数,如搏动指数(PI)和阻力指数(RI)。

有研究发现,脓毒症患者大脑中动脉的 PSV 和 EDV 均明显高于非脓毒症患者^[28]。另有研究结果显示,脓毒症患者发病第 1 天的 PI 增高和随后发生的认知障碍之间呈正相关^[29]。近年还有研究提出了平均流速指数(Mx)的概念,即通过每 5~10 秒更新一次平均动脉压(MAP)和大脑中动脉血流速度的数据,描记 5 分钟左右,分别以 MAP 为横坐标,平均流速(VM)为纵坐标,计算两者 Pearson 相关系数即可得到 Mx。当 Mx>0.3 时,提示脑血流自动调节功能受损。Crippa 等^[30]研究发现,50% 的脓毒症患者存在脑血流调节异常,且低平均动脉压、慢性肾病史和真菌感染与 Mx 增高有关;该研究纳入的脓毒症患者中,SAE 的发生率达 57%,且 SAE 患者的 Mx 显著高于不合并脑病的脓毒症患者。

SAE 患者发生脑血流调节异常的机制尚不明确,可能与一氧化氮(NO)水平有关^[31]。正常生理情况下,脑血管舒张由 NO 介导,而脑血管收缩则由内皮素介导。脓毒症时,炎症介质作用下使 NO 水平变化,血流和代谢之间的偶联及脑血管对二氧化碳的反应发生紊乱,导致大脑自动调节功能障碍。

3. 神经递质失调:脓毒症中大量细胞因子释放可导致神经传递失调,可能也参与了 SAE 的发病过程。目前研究较多的是胆碱能途径失调^[32]。胆碱能刺激可通过烟碱和毒蕈碱受体调节记忆能力、学习能力、觉醒水平和主要认知功能;脓毒症时胆碱能活性降低可能影响了上述脑功能。然而胆碱酯酶抑制剂在用于预防或治疗时并未显示出疗效^[33],尚需更多的研究进一步探讨。另有研究表明,支链氨基酸(BCAAs)和芳香族氨基酸(AAAs)比例失调可能也参与了 SAE 发病。脓毒症时,AAAs 可通过受损的血脑屏障入脑,大脑对 AAAs 摄取增加而导致精神状态发生改变^[34]。

三、优化防治管理

目前尚无针对 SAE 的特异性治疗方法,原发疾病的治疗至关重要。所有具有脓毒症风险的患者应进行

筛查,通过早期发现、早期诊断、及时治疗基础脓毒症,预防 SAE 的发生。值得注意的是,SAE 的临床表现有时可能早于脓毒症的其他症状出现^[5],最早可在其他系统症状出现前 36~48 小时即表现出不明原因的意识水平和认知能力下降,但神经系统检查和神经影像学检查往往没有异常发现。在这类患者中,早期筛查谵妄、积极寻找感染源并及时给予适当的治疗有助于改善其临床预后。

有证据显示,脓毒症患者发生 SAE 的危险因素包括^[35]:既往存在认知缺陷、长期使用精神活性药物、合并神经系统疾病、患病期间代谢改变(如低血糖、高血糖、高碳酸血症、高钠血症)。因此,维持稳定的内环境、积极预防代谢紊乱至关重要。此外,减少不恰当的镇静药物使用,尤其是苯二氮卓类药物的使用^[36],亦有助于降低 SAE 发生的风险。近期有研究显示, $\alpha 2$ 肾上腺素能受体激动剂右美托咪定在脓毒症患者中显示出一定的神经保护作用,能够抑制神经细胞凋亡,减少意识障碍及谵妄的发生^[37],但其确切机制及临床效果尚需更多研究进一步证实。

综上所述,SAE 是一种多因素疾病,在脓毒症患者中有较高的发病率和死亡率。临床上应重视早期筛查,尽早控制原发病,优化脓毒症管理,做好防范措施。未来研究需进一步探索 SAE 发病的分子生物学机制,阐述其病理生理学改变,基于机制探讨开发新型诊疗标志物、早期评价预测指标及更有效的治疗手段。

参 考 文 献

- [1] Kempker JA, Martin GS. The Changing Epidemiology and Definitions of Sepsis[J]. Clin Chest Med, 2016, 37(2): 165-179.
- [2] Chaudhry N, Duggal AK. Sepsis Associated Encephalopathy[J]. Adv Med, 2014, 2014: 762320.
- [3] Young GB, Bolton CF, Austin TW, et al. The encephalopathy associated with septic illness[J]. Clin Invest Med, 1990, 13: 297-304.
- [4] Zhang LN, Wang XT, Ai YH, et al. Epidemiological features and risk factors of sepsis-associated encephalopathy in intensive care unit patients; 2008-2011[J]. Chin Med J, 2012, 125(5): 828-831.
- [5] Goffon TE, Young GB. Sepsis-associated encephalopathy[J]. Nat Rev Neurol, 2012, 8(10): 557.
- [6] Pandharipande PP, Girard TD, Jackson JC, et al. Long-term cognitive impairment after critical illness[J]. N Engl J Med, 2013, 369(14): 1306-1316.
- [7] Wintermann GB, Brunkhorst FM, Petrowski K, et al. Stress disorders following prolonged critical illness in survivors of severe sepsis[J]. Crit Care Med, 2015, 43(6): 1213-1222.
- [8] Barichello T, Sayana P, Giridharan VV, et al. Long-term cognitive outcomes after sepsis: a translational systematic review[J]. Mol Neurobiol, 2019, 56(1): 186.
- [9] Iwashyna TJ, Ely EW, Smith DM, et al. Long-term cognitive impairment and functional disability among survivors of severe sepsis[J]. JAMA, 2010, 304(16): 1787-1794.
- [10] Iacobone E, Bailly SJ, Polito A, et al. Sepsis-associated encephalopathy and its differential diagnosis[J]. Crit Care Med, 2009, 37(10 SUPPL): S331-S336.
- [11] Ely EW, Margolin R, Francis J, et al. Evaluation of delirium in critically ill patients: Validation of the Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (CAM-ICU)[J]. Crit Care Med, 2001, 29(7): 1370-1379.
- [12] Luetz A, Heymann A, Radtke FM, et al. Different assessment tools for intensive care unit delirium: Which score to use? [J]. Crit Care Med, 2010, 38(2): 409-418.
- [13] Azabou E, Magalhaes E, Braconnier A, et al. Early Standard Electroen-

- cephalogram Abnormalities Predict Mortality in Septic Intensive Care Unit Patients[J]. PLoS One, 2015, 10(10): e0139969.
- [14] Young GB, Bolton CF, Archibald YM, et al. The electroencephalogram in sepsis-associated encephalopathy[J]. J Clin Neurophysiol, 1992, 9(1): 145-152.
- [15] Polito A, Eischwald F, Maho AL, et al. Pattern of brain injury in the acute setting of human septic shock[J]. Crit Care, 2013, 17: R204.
- [16] Gunther ML, Morandi A, Krauskopf E, et al. The association between brain volumes, delirium duration, and cognitive outcomes in intensive care unit survivors; The VISIONS cohort magnetic resonance imaging study[J]. Crit Care Med, 2012, 40(7): 2022-2032.
- [17] Nguyen DN, Spapen H, Su F, et al. Elevated serum levels of S-100 β protein and neuron-specific enolase are associated with brain injury in patients with severe sepsis and septic shock[J]. Crit Care Med, 2006, 34(7): 1967-1974.
- [18] Erikson K, Ala-Kokko TI, Koskenkari, et al. Elevated serum S-100 β in patients with septic shock is associated with delirium[J]. Acta Anaesthesiol Scand, 2019, 63(1): 69.
- [19] Anderson BJ, Reilly JP, Shashaty MGS, et al. Admission plasma levels of the neuronal injury marker neuron-specific enolase are associated with mortality and delirium in sepsis[J]. J Crit Care, 2016, 36: 18-23.
- [20] Biesmans S, Meert TF, Bouwknecht JA, et al. Systemic immune activation leads to neuroinflammation and sickness behavior in mice[J]. Mediat Inflamm, 2013, 2013: 271359.
- [21] Nishioku T, Dohgu S, Takata F, et al. Detachment of brain pericytes from the basal lamina is involved in disruption of the blood-brain barrier caused by lipopolysaccharide-induced sepsis in mice[J]. Cell Mol Neurobiol, 2009, 29(3): 309-316.
- [22] Akroun N, Sharshar T, Annane D, et al. Mechanisms of brain signaling during sepsis[J]. Curr Neuropharmacol, 2009, 7(4): 296-230.
- [23] Sonnevile R, Derese I, Marques MB, et al. Neuropathological Correlates of Hyperglycemia During Prolonged Polymicrobial Sepsis in Mice[J]. Shock, 2015, 44(3): 245-251.
- [24] Lemstra AW, Groen in 't Woud JC, Hoozemans JJ, et al. Microglia activation in sepsis: A case-control study[J]. J Neuroinflammation, 2007, 4: 4.
- [25] Gustin A, Kirchmeyer M, Koncina E, et al. NLRP3 inflammasome is expressed and functional in mouse brain microglia but not in astrocytes[J]. PLoS One, 2015, 10(6): e0130624.
- [26] 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]. Inflamm, 2019, 40(1): 306-316.
- [27] Crippa IA, Subir \acute{o} C, Vincent JL, et al. Impaired cerebral autoregulation is associated with brain dysfunction in patients with sepsis[J]. Crit Care, 2018, 22(1): 327.
- [28] El Shimy MS, El-Raggal NM, El-Farrash RA, et al. Cerebral blood flow and serum neuron-specific enolase in early-onset neonatal sepsis[J]. Pediatr Res, 2018, 84(2): 261-266.
- [29] Pierrakos C, Attou R, Decorte L, et al. Transcranial Doppler to assess sepsis-associated encephalopathy in critically ill patients[J]. BMC Anesthesiol, 2014, 14: 45.
- [30] Crippa IA, Subir \acute{o} C, Vincent JL, et al. Impaired cerebral autoregulation is associated with brain dysfunction in patients with sepsis[J]. Crit Care, 2018, 22(1): 327.
- [31] Szatmari S, Vegh T, Csomos A, et al. Impaired Cerebrovascular Reactivity in Sepsis-Associated Encephalopathy Studied by Acetazolamide Test[J]. Crit Care, 2010, 14(2): R50.
- [32] Zhai Q, Lai D, Cui P, et al. Selective Activation of Basal Forebrain Cholinergic Neurons Attenuates Polymicrobial Sepsis-Induced Inflammation via the Cholinergic Anti-Inflammatory Pathway[J]. Crit Care Med, 2017, 45(10): e1075-e1082.
- [33] Van Eijk MM, Roes KC, Honing ML, et al. Effect of rivastigmine as an adjunct to usual care with haloperidol on duration of delirium and mortality in critically ill patients: A multicentre, double-blind, placebo-controlled randomized trial[J]. Lancet, 2010, 376(9755): 1829-1837.
- [34] Berg RM, Taudorf S, Bailey DM, et al. Cerebral net exchange of large neutral amino acids after lipopolysaccharide infusion in healthy humans[J]. Crit Care, 2010, 14(1): R16.
- [35] Sonnevile R, De Montmollin E, Poujade J, et al. Potentially modifiable factors contributing to sepsis-associated encephalopathy[J]. Intensive Care Med, 2017, 43: 1075-1084.
- [36] Vincent JL, Shehabi Y, Walsh TS, et al. Comfort and Patient-Centred Care without Excessive Sedation: The eCASH Concept[J]. Intensive Care Med, 2016, 42: 9662-9671.
- [37] 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.

(收稿日期:2021-07-02)

(本文编辑:余晓曼)