

## ·综述·

## 脓毒症相关性脑病的研究进展

李龙艳 袁世英 尚游

脓毒症相关性脑病(SAE)是指缺乏中枢神经系统感染的临床或实验室证据,由全身炎症反应引起的弥散性神经功能障碍。SAE是重症监护病房(ICU)的最常见脑病,有8%~70%的脓毒症患者会出现SAE,主要表现为注意力不集中、躁动、意识恍惚、昏睡,甚至昏迷<sup>[1]</sup>。合并SAE时,脓毒症的病死率升高<sup>[2]</sup>。SAE发病机制尚不明确,可能与多种因素有关,并且缺乏特效的治疗。现就SAE的研究进展进行简要综述。

### 1 发病机制

**1.1 内皮细胞和血脑屏障受损:**血脑屏障由内皮细胞、星形胶质细胞足突和外膜细胞组成。正常状态下,血脑屏障调节脑毛细血管血流、防止外周循环中的毒素入侵,维持脑内细胞微环境稳态,而一旦发生血脑屏障功能障碍会引起脑炎性细胞浸润和神经毒素暴露增加。脓毒症患者脑脊液蛋白含量增加<sup>[3]</sup>;动物实验中发现同位素标记的氨基酸、白蛋白可以从外周循环进入脑组织<sup>[4]</sup>,这些都提示脓毒症时血脑屏障的完整性受损。血脑屏障受损可能与脓毒症时内皮细胞紧密连接破坏、与外膜细胞分离;脑组织胞质附着蛋白表达下降<sup>[5]</sup>;外周循环中促炎症因子如肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、 $\gamma$ -干扰素等增加,导致血管内皮细胞通透性增加;星形胶质细胞足突水肿;白细胞激活,细胞间黏附分子表达增加,介导白细胞渗透等因素有关。

**1.2 脑血流改变:**对脓毒性休克患者尸检发现存在脑缺血,提示SAE过程中存在脑血流改变<sup>[6]</sup>。Burkhart等<sup>[7]</sup>认为脓毒症患者的脑血流同时受到宏观和微观血流动力学因素的影响。脓毒症患者存在心脏收缩功能受抑、心排量降低和低血压,这些都与脑血流灌注不足有关。另外,SAE患者脑血流自主调节功能受损,脑血流更容易受平均动脉压的影响。脓毒症时血管周围水肿,血管内皮细胞损伤引起微血栓形成、毛细血管通透性增加、低血压,星形胶质细胞足突肿胀破裂,这些都导致脑微循环障碍。Taccone等<sup>[8]</sup>用显微镜观察SAE羊模型脑微循环改变时,发现其微循环障碍,功能性毛细血管密度降低,毛细血管灌注减少,并且这些变化不受全身血流动力学的影响。

**1.3 神经递质和氨基酸平衡失调:**脓毒症期间,胆碱、 $\gamma$ -氨基丁酸、脑 $\beta$ -肾上腺素、多巴胺和5-羟色胺的释放及受体表达受到不同程度的影响<sup>[9-10]</sup>,导致行为学改变,这些神经递

质的改变可能在SAE的发病中发挥了重要作用。Comim等<sup>[11]</sup>用胆碱酯酶抑制剂利斯的明处理行盲肠结扎穿孔术(CLP)的大鼠,改善了大鼠术后的行为学改变,提示乙酰胆碱缺乏与脓毒症导致的神经功能受损有关。谷氨酸的兴奋性毒性也与SAE的发病有关,脂多糖(LPS)处理后脑组织细胞外谷氨酸浓度增加,细胞外谷氨酸活化N-甲基-D-天冬氨酸受体,刺激或损害敏感神经元<sup>[12]</sup>。Toklu等<sup>[13]</sup>的研究证实,利鲁唑(抑制突触释放谷氨酸)可以减少脓毒症引起的行为学改变,提高生存率,这间接证明了谷氨酸在SAE中的作用。

大分子中性氨基酸(LNAA)是许多神经递质的前体,如合成5-羟色胺需要色氨酸,合成去甲肾上腺素和多巴胺需要苯基丙氨酸和酪氨酸。因此,Pandharipande等<sup>[14]</sup>提出假设, LNAA与危重病患者谵妄的发生有关。脓毒症时分解代谢增加,肌蛋白水解增加,肝脏合成功能下降,血中芳香族氨基酸与支链氨基酸比例增高,使芳香族氨基酸更易于通过血脑屏障进入脑组织,干扰神经细胞功能,出现一系列的精神、神经症状。Sprung等<sup>[15]</sup>研究表明,与精神正常的感染患者比较,SAE患者芳香族氨基酸水平较高,且死亡者芳香族氨基酸水平显著高于存活者。

**1.4 炎症介质和补体系统:**脓毒症患者炎症系统过度激活,血清炎症介质浓度升高<sup>[16]</sup>,并且SAE患者血脑屏障受损,血清炎症因子作用于中枢神经系统,进一步增加血脑屏障的通透性,并刺激中枢神经系统合成和释放炎症因子。许多炎症介质与SAE有关,脓毒症时脑组织白细胞介素(IL-1、IL-6)、TNF- $\alpha$ 含量显著增加。TNF- $\alpha$ 诱导脑组织中中性粒细胞聚集,神经细胞凋亡以及脑水肿;给予TNF- $\alpha$ 可改变脑色氨酸代谢,使5-羟色胺合成减少,导致患者情绪低落<sup>[16]</sup>;敲除小鼠肿瘤坏死因子受体1(TNFR1)基因可减轻LPS导致的脑水肿和神经细胞凋亡<sup>[17]</sup>。IL-1表达增加可以刺激迷走神经,刺激脑内皮细胞生成前列腺素E<sub>2</sub>,激活下丘脑-垂体-肾上腺轴,影响脑干、边缘系统和下丘脑,导致活动减少、厌食、抑郁等以及认知功能障碍<sup>[18]</sup>。

补体系统活化有助于清除病原体,调节炎症反应。然而,补体系统过度激活刺激促炎症因子和活性氧的生成,对机体不利。Jacob等<sup>[19]</sup>研究了补体系统在SAE中的作用发现,使用补体系统抑制剂可以减轻LPS所致的脑炎症反应,减少细胞凋亡和脑水肿。抑制补体因子C5a作用可以改善CLP致脓毒症模型动物的血脑屏障功能受损<sup>[20]</sup>。

**1.5 线粒体功能障碍和细胞凋亡:**线粒体与能量生成以及诸多代谢途径如细胞死亡息息相关<sup>[21]</sup>。在脓毒症早期,线粒体三磷酸腺苷生成减少,能量缺乏,导致组织和器官损伤。此外,线粒体可通过释放细胞色素C氧化酶启动细胞凋亡。细

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2014.10.024

基金项目:国家自然科学基金(81271270);湖北省武汉市科技攻关计划项目(2013060501010155)

作者单位:430022 武汉,华中科技大学同济医学院附属协和医院ICU

通信作者:尚游,Email:shang\_you@126.com

胞色素 C 氧化酶在线粒体功能障碍中扮演了重要角色。有动物实验研究评估了脓毒症小鼠脑组织匀浆的线粒体功能,发现线粒体氧化磷酸化减少, 胞色素 C 氧化酶水平降低<sup>[22]</sup>。Messaris 等<sup>[23]</sup>研究证明线粒体介导了脓毒症引起的神经细胞凋亡, 脓毒症大鼠神经细胞内凋亡相关基因水平增高, 主要表现在海马、脉络丛以及浦肯野细胞, 诱导线粒体释放胞色素 C, 从而导致神经元细胞凋亡。

**1.6 其他:**脓毒症大鼠海马区细胞内钙离子浓度增高, 影响学习记忆和认知功能<sup>[24]</sup>; 脓毒症后期, 多器官功能障碍容易导致苯二氮革等镇静剂在患者体内蓄积, 致使中枢神经系统功能障碍; 输液不当引起水、电解质平衡紊乱等医源性因素也能影响神经功能<sup>[25]</sup>。

## 2 临床表现

SAE 涉及神经功能弥散性损伤。意识改变是 SAE 首发的神经学症状, 轻度脑病患者表现为意识模糊和不适当的行为, 常见有注意力不集中、书写错误、意识错乱和定向力障碍, 且多发生在脓毒症早期; 严重患者可出现谵妄、焦虑甚至昏迷<sup>[1]</sup>。运动改变可表现为伸展过度性强直等肌张力增高, 一般表现为对称性损害, 扑翼样震颤、多灶性肌阵挛、癫痫发作和震颤相对少见。颅神经极少受累, 无偏瘫、偏盲等单侧神经受累特征, 可与其他脑病鉴别<sup>[25]</sup>。

临床和实验室证据表明, 70% 的脑病患者存在周围神经功能障碍, 即危重病多发性神经病。周围神经功能障碍继脑病之后发生, 恢复较慢, 临床上发现有运动减少和腱反射受损; 严重的病例可能出现膈神经受累, 影响呼吸功能。

SAE 患者存在过度通气, 早期表现为呼吸性碱中毒。随着病程的进展, 组织灌注减少, 乳酸堆积, 或者合并有脓毒症肾功能受损, 出现代谢性酸中毒。另有研究者指出, 神经-内分泌功能失常(如下丘脑-垂体轴反应低下)和自主神经功能衰竭(如血压和心率不稳定、心律和呼吸不规则等)是 SAE 常见但不会被注意的临床表现<sup>[26]</sup>。

## 3 实验室检查

脑电图(EEG)是诊断 SAE 最灵敏的实验室检查。即使临床神经学检查正常的脓症患者, 其 EEG 仍可出现轻度弥漫性可逆性慢波。EEG 的异常程度与意识障碍的严重程度以及病死率成正比<sup>[27]</sup>。SAE 患者影像学检查如脑部计算机断层扫描(CT)和核磁共振成像(MRI)大部分正常, 仅少数患者出现不同程度的血管源性脑水肿<sup>[1]</sup>。

SAE 患者脑脊液常规检查仅部分患者可出现轻度蛋白含量增高, 细胞计数和葡萄糖含量均正常。此外, SAE 患者脑脊液和血中芳香族氨基酸水平较无脑病的脓症患者高, 而支链氨基酸水平则较低<sup>[15]</sup>。严重 SAE 患者也可出现如尿素素、肌酐、胆红素、碱性磷酸酶等生化指标的非特异性改变。

## 4 诊断与鉴别诊断

SAE 的诊断是一种排除性诊断。诊断 SAE 前必须排除中枢神经系统直接感染(如脑膜炎、肉眼可见的颅内脓肿)、头部创伤、其他中枢神经系统疾病、药物影响以及水和电解质平衡紊乱等原因引起的神经功能障碍, 并与肝源性、肾源性

和心源性等原因引起的缺血缺氧性、代谢性脑病相鉴别。但是, ICU 内大部分患者有脑功能障碍的多重危险因素, 所以危重病相关的脑功能障碍通常是多病因的<sup>[28]</sup>。

意识改变是 SAE 的主要表现, 也是 SAE 的诊断基础。EEG 是评估 SAE 的重要辅助检查, 灵敏度高, 可以检出亚临床 SAE, 也可以对 SAE 的严重程度进行分级, 但是缺乏 SAE 特征性的具有诊断意义的改变<sup>[29]</sup>。影像学检查对排除颅内病变有重要意义。

## 5 治疗和预后

目前 SAE 缺乏特效的治疗。早期识别和诊断 SAE, 积极有效地治疗脓毒症(如选择适当的抗菌药物, 形成脓肿时及时切排), 防止多器官功能衰竭等措施都有助于改善 SAE 患者的预后<sup>[30-31]</sup>。Freund 等<sup>[32]</sup>报道, 给予富含支链氨基酸的氨基酸混合物可以减轻脑病症状, 对 SAE 治疗可能有效。中和脓毒症时促凝血状态的药物如活化蛋白 C 有利于神经功能的改善, 但这种改善作用无法与其全身作用区分开来。动物实验表明, 给予抗氧化剂(如抗坏血酸、雌激素)<sup>[1]</sup>、一氧化氮合酶抑制剂 N-单甲基-L-精氨酸<sup>[33]</sup>以及敲除小鼠 TNFR1 基因<sup>[17]</sup>等有助于减少脑细胞凋亡, 降低脓症患者罹患 SAE 的风险, 这些研究进展将为 SAE 的治疗新策略提供重要依据。

## 6 小结

SAE 是脓毒症的严重并发症, 轻度脑病患者可以痊愈, 重度脑病患者病死率显著升高, 幸存者也常遗留神经功能缺损。SAE 发病机制复杂, 但尚不完全清楚, 可能与炎症和血流动力学等多种因素有关。大量的动物实验和临床研究对 SAE 的发病机制进行了探讨, 提出了一些假说, 为 SAE 的治疗策略提供了一些假设依据。目前, SAE 的治疗基础仍是消除感染、调节全身炎症反应和器官支持, 针对 SAE 发病机制的治疗尚需大量动物实验和临床研究加以验证。

## 参考文献

- [1] 戴新贵, 艾宇航, 蔡业平, 等. 脓毒性脑病的流行病学特点及高危因素分析[J]. 中国全科医学, 2009, 12(2): 102-104.
- [2] 梁华平, 姚咏明, 王正国. 关注脓毒症及其结局的预测研究[J]. 中国危重病急救医学, 2005, 17(12): 709-711.
- [3] Voigt K, Kontush A, Stuerenburg HJ, et al. Decreased plasma and cerebrospinal fluid ascorbate levels in patients with septic encephalopathy[J]. Free Radic Res, 2002, 36(7): 735-739.
- [4] Hofer S, Bopp C, Hoerner C, et al. Injury of the blood brain barrier and up-regulation of icam-1 in polymicrobial sepsis [J]. J Surg Res, 2008, 146(2): 276-281.
- [5] 邓晰明, 蔡荣林, 邹琪, 等. 脓毒症大鼠血脑屏障通透性及脑组织 ZO-1 表达的实验研究 [J]. 中国急救医学, 2014, 34(9): 775-779.
- [6] Janz DR, Abel TW, Jackson JC, et al. Brain autopsy findings in intensive care unit patients previously suffering from delirium: a pilot study[J]. J Crit Care, 2010, 25(3): 538.e7-12.
- [7] Burkhart CS, Siegemund M, Steiner LA. Cerebral perfusion in sepsis[J]. Crit Care, 2010, 14(2): 215.
- [8] Taccone FS, Su F, Pierrakos C, et al. Cerebral microcirculation is impaired during sepsis: an experimental study [J]. Crit Care, 2010, 14(4): R140.
- [9] Gunther ML, Morandi A, Ely EW. Pathophysiology of delirium in the intensive care unit [J]. Crit Care Clin, 2008, 24(1): 45-65, viii.



[10] 张玉想,李宏山,马朋林. 脓毒症早期大鼠下丘脑-垂体-肾上腺轴超微结构变化与功能的关系[J]. 中国危重病急救医学, 2011, 23(5):286-289.

[11] Comim CM, Pereira JG, Steckert A, et al. Rivastigmine reverses habituation memory impairment observed in sepsis survivor rats[J]. Shock, 2009, 32(3):270-271.

[12] Yousef KA, Lang CH. Modulation of endotoxin-induced changes in hemodynamics and glucose metabolism by an N-methyl-D-aspartate receptor antagonist[J]. Shock, 1994, 1(5):335-342.

[13] Toklu HZ, Uysal MK, Kabasakal L, et al. The effects of riluzole on neurological, brain biochemical, and histological changes in early and late term of sepsis in rats [J]. J Surg Res, 2009, 152(2): 238-248.

[14] 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.

[15] Sprung CL, Cerra FB, Freund HR, et al. Amino acid alterations and encephalopathy in the sepsis syndrome [J]. Crit Care Med, 1991, 19(6):753-757.

[16] 宋振举, 郝珊珊, 童朝阳, 等. 脓毒症患者血清炎症/抗炎症细胞因子浓度与预后的相关性研究 [J]. 中国急救医学, 2008, 28(9):785-787.

[17] Alexander JJ, Jacob A, Cunningham P, et al. TNF is a key mediator of septic encephalopathy acting through its receptor, TNF receptor-1[J]. Neurochem Int, 2008, 52(3):447-456.

[18] Dantzer R, Konsman JP, Bluthé RM, et al. Neural and humoral pathways of communication from the immune system to the brain: parallel or convergent? [J]. Auton Neurosci, 2000, 85(1-3): 60-65.

[19] Jacob A, Hensley LK, Safratowich BD, et al. The role of the complement cascade in endotoxin-induced septic encephalopathy [J]. Lab Invest, 2007, 87(12):1186-1194.

[20] 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.

[21] Hubbard WJ, Bland KI, Chaudry IH. The role of the mitochondrion in trauma and shock[J]. Shock, 2004, 22(5):395-402.

[22] d'Avila JC, Santiago AP, Amâncio RT, et al. Sepsis induces brain mitochondrial dysfunction [J]. Crit Care Med, 2008, 36(6): 1925-1932.

[23] Messaris E, Memos N, Chatzigianni E, et al. Time-dependent mitochondrial-mediated programmed neuronal cell death prolongs survival in sepsis[J]. Crit Care Med, 2004, 32(8):1764-1770.

[24] Zhan RZ, Fujiwara N, Shimoji K. Regionally different elevation of intracellular free calcium in hippocampus of septic rat brain [J]. Shock, 1996, 6(4):293-297.

[25] Abe S, Okumura A, Fujii T, et al. Sepsis associated encephalopathy in an infant with biliary atresia [J]. Brain Dev, 2008, 30(8):544-547.

[26] Sharshar T, Hopkinson NS, Orlikowski D, et al. Science review: The brain in sepsis—culprit and victim[J]. Crit Care, 2005, 9(1): 37-44.

[27] Young GB, Bolton CF, Austin TW, et al. The encephalopathy associated with septic illness [J]. Clin Invest Med, 1990, 13(6): 297-304.

[28] Morandi A, Pandharipande P, Trabucchi M, et al. Understanding international differences in terminology for delirium and other types of acute brain dysfunction in critically ill patients[J]. Intensive Care Med, 2008, 34(10):1907-1915.

[29] Davies NW, Sharief MK, Howard RS. Infection-associated encephalopathies: their investigation, diagnosis, and treatment[J]. J Neurol, 2006, 253(7):833-845.

[30] 戴新贵, 艾宇航, 刘志勇, 等. 影响脓毒症预后的多因素分析[J]. 中国危重病急救医学, 2008, 20(1):49-51.

[31] 马春林, 王荣辉, 梁道业, 等. 涤痰醒脑承气汤治疗脓毒症脑功能障碍的临床研究 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2013, 21(4):210-212.

[32] Freund HR, Ryan JA Jr, Fischer JE. Amino acid derangements in patients with sepsis; treatment with branched chain amino acid rich infusions[J]. Ann Surg, 1978, 188(3):423-430.

[33] Semmler A, Okulla T, Sastre M, et al. Systemic inflammation induces apoptosis with variable vulnerability of different brain regions[J]. J Chem Neuroanat, 2005, 30(2-3):144-157.

(收稿日期:2014-01-03)

(本文编辑:李银平)

• 消息 •

中国科技信息研究所 2014 年版《中国科技期刊引证报告》(核心版)  
——临床医学综合类期刊影响因子和综合评价总分前 10 位排序表

期刊名称	影响因子	排位	期刊名称	综合评价总分	排位
中华危重病急救医学	1.465	1	中华危重病急救医学	68.1	1
中国中西医结合急救杂志	1.076	2	实用医学杂志	61.3	2
中国全科医学	0.899	3	中国全科医学	61.1	3
中华全科医学	0.866	4	中国中西医结合急救杂志	48.7	4
中国疼痛医学杂志	0.862	5	中华急诊医学杂志	44.1	5
中国血液净化	0.803	6	中国血液净化	42.6	6
中华急诊医学杂志	0.763	7	中国临床医学	42.5	7
临床血液学杂志	0.746	8	中国急救医学	41.8	8
中国输血杂志	0.736	9	中华全科医学	41.5	9
实用医学杂志	0.676	10	中国疼痛医学杂志	41.4	10

——中西医结合医学类期刊影响因子和综合评价总分前 10 位排序表

期刊名称	影响因子	排位	期刊名称	综合评价总分	排位
中国中西医结合急救杂志	1.076	1	中国中西医结合杂志	76.2	1
中国中西医结合杂志	0.978	2	Journal of Intergerative Medicine	53.4	2
Journal of Intergerative Medicine	0.640	3	现代中西医结合杂志	52.8	3
中西医结合肝病杂志	0.584	4	中国中西医结合急救杂志	45.7	4
中国中西医结合肾病杂志	0.583	5	中国中西医结合心脑血管病杂志	39.1	5
中国中西医结合心脑血管病杂志	0.547	6	世界中西医结合杂志	36.8	6
现代中西医结合杂志	0.503	7	中西医结合肝病杂志	34.3	7
世界中西医结合杂志	0.482	8	中国中西医结合外科杂志	33.8	8
中国中西医结合外科杂志	0.377	9	中国中西医结合肾病杂志	29.4	9
中国中西医结合皮肤性病学杂志	0.332	10	中国中西医结合消化杂志	27.2	10