

脓毒症脑病发病机制的研究进展

张晨 许国庆 曹翔*
佳木斯大学

DOI:10.12238/bmtr.v6i2.6955

[摘要] 脓毒症相关性脑病(SAE)是脓毒症常见的并发症,继发于脓毒症导致的大脑功能异常,以谵妄、昏迷等意识状态改变为主要症状,发病机制复杂,无统一确切的诊断标准,无针对性治疗方案,如今多以对症治疗为主。针对SAE病理生理机制的进一步研究,寻找更有效的干预措施和治疗方案,仍是当下SAE相关领域的重中之重。本文就目前已知的发病机制进行综述。

[关键词] 脓毒症相关性脑病; 血脑屏障; 神经炎症; 研究进展

中图分类号: R322.8 文献标识码: A

Research progress on the pathogenesis of sepsis-associated encephalopathy

Chen Zhang Guoqing Xu Xiang Cao*
Jiamusi University

[Abstract] Sepsis-associated encephalopathy (SAE) is a common complication of sepsis. It is secondary to abnormal brain function caused by sepsis. The main symptoms are delirium, coma and other changes in consciousness. The pathogenesis is complex. There is no uniform and definite diagnostic criteria and no targeted treatment plan. Further research on the pathophysiological mechanism of SAE and the search for more effective interventions and treatment options are still the top priority in the current SAE-related fields. This article reviews the current known pathogenesis.

[Key words] Sepsis-associated encephalopathy; Blood-brain barrier; neuroinflammation; Research progress

脓毒症是机体受到感染后,因免疫炎症反应紊乱引起的可致死的多器官功能障碍,炎症反应严重且波及全身,可累及心脏、肝脏、肾脏等各个器官以及各个系统。在中枢神经系统未受到直接感染以及排除了代谢改变、药物中毒、结构性脑损伤、脑血管事件、脑炎、脑膜炎和非惊厥性癫痫持续状态等其他病因情况下,因为感染造成全身炎症反应进而引起的弥漫性脑功能障碍称为脓毒症相关性脑病(sepsis associated encephalopathy, SAE)^[1]。其发病机制复杂且多样,个体之间差异较大,诊断标准缺乏统一性和客观性,尚未发现明确有效的治疗手段。

1 流行病学

SAE是全球ICU中脑病患者最常见的病因。50%的脓毒症患者并发SAE,肝肾或多器官衰竭患者相比无并发症脓毒症患者更容易受累。由于对SAE的定义缺乏明确的共识,因此很难准确描述SAE的流行病学特征:报告的发病率从9%—71%不等^[2]。近年的一项回顾性研究显示,291例脓毒症患者中,SAE的发生率为43.6%^[3]。并发SAE的脓毒症患者死亡率更高。脓毒症患者康复出院后,约45%的患者出现神经系统后遗症,尤其是认知功能的大幅下降^[4]。然而目前的研究中所采用的诊断标准不明确,且患

者临床表现不尽相同,难以对发病率和死亡率进行精确评估。

2 发病机制

尽管SAE造成的危害已经引起人们的广泛关注,但其发病机制仍未研究透彻,SAE的病因不是单一的,而是多种病理机制同时参与且相互影响,并在一定程度上促进SAE的发生。包括神经炎症和小胶质细胞活化、血脑屏障(BBB)受损、脑灌注和脑代谢改变、脑损伤和细胞程序性死亡,以及神经递质失调等。

2.1 神经炎症和小胶质细胞活化

神经炎症是指中枢神经系统内的炎症,其特征是神经胶质细胞活化、脑实质炎症介质增加和白细胞募集,最终导致神经元损伤^[5]。在SAE的发病机制中有着至关重要的作用,因为严重失衡的炎症反应是脓毒症的主要表现。另一方面,神经炎症是脑细胞功能障碍和细胞凋亡的主要原因。脓毒症期间,各种炎症介质大量释放,其中肿瘤坏死因子- α (TNF- α)和白细胞介素(IL)是脓毒症早期最重要的炎症因子。TNF- α 是机体抗感染反应出现最早和最主要的炎症因子之一,其可参与中性粒细胞募集至感染组织以清除细菌及其毒素作用,但也会对感染部位造成炎症损伤,导致神经细胞凋亡、脑组织水肿和BBB功能障碍。进而影响多巴胺、去甲肾上腺素和5-羟色胺神经传递,造成认知能力

的下降^[6]。IL-6在SAE发病机制中也起到重要作用。在神经胶质细胞中,IL-6增加环氧合酶2和前列腺素合成的表达,尤其是前列腺素E2,其与下丘脑-垂体-肾上腺轴相关,进而导致发热和行为改变^[7]。小胶质细胞是中枢神经系统的常驻巨噬细胞,负责协调脑内炎症反应。小胶质细胞是最先对中枢神经系统炎症损伤有反应的细胞,并且与许多神经退行性疾病和脑部炎症性疾病有关。脓毒症可诱导小胶质细胞活化,增加促炎细胞因子的分泌,对血脑屏障造成损伤。脓毒症初期症状消退后,随后的神经炎症可能持续数月,造成永久性的神经元损伤。在对脓毒症大鼠使用米诺环素治疗后,可减轻其海马区的损伤及降低炎症因子的表达,这与长期认知功能的好转相关。说明通过使用米诺环素抑制小胶质细胞能够减少脓毒症的急性脑损伤及远期认知障碍^[8]。

2.2 血脑屏障受损

血脑屏障受损是脓毒症造成脑功能障碍和全身性损害的主要原因之一。正常生理情况下,血脑屏障构建了一个严格可控的神经细胞微环境,阻止神经毒性因子的进入,保护脑组织受到侵害。血脑屏障的主要成分是脑微血管内皮细胞,它与血管周细胞、星形胶质细胞足突和巨胶质细胞紧密贴合。在脓毒症的病理过程中,内皮细胞的功能障碍和BBB的破坏使神经毒性因子进入脑组织。研究表明,内毒素血症可能导致内皮细胞中血脑屏障紧密连接的破坏和海马体中周细胞的分离^[9]。中性粒细胞对宿主防御系统至关重要;然而,过量的中性粒细胞会产生有毒的炎症中间体,从而诱导脓毒症的损伤机制。SAE可以改变中性粒细胞-整合素相互作用以及中性粒细胞募集和迁移,从而损害BBB的跨内皮电阻和完整性。该通路由BBB紧密连接和钙粘蛋白连接复合物中的带闭塞蛋白1(ZO-1)和闭塞素介导。该过程受PKC超家族的蛋白激酶C- δ (PKC δ)调控^[10]。此外,由于超氧化物和氢过氧化物的过表达,脓毒症诱导了氧化应激,并破坏了电子运输链和线粒体呼吸的正常功能。这些效应诱导了内皮细胞的长期氧化损伤和基质金属蛋白酶的过表达,导致细胞外基质的降解和BBB基底膜形成的改变^[11]。血脑屏障的破坏和泄漏导致神经元细胞损伤并最终死亡。

2.3 脑灌注和脑代谢改变

在脓毒症的病理生理机制中,血流的变化可能是SAE发展的关键步骤。正常生理情况下,脑自动调节通过调节脑动脉的血管收缩来维持持续的脑灌注,然而近50%的SAE患者存在自动调节功能障碍。脑灌注是维持脑功能正常和内环境稳定的基础,脓毒症时谵妄的发生与脑血流下降相关^[12]。大脑是全身所有器官中最需要能量的,其消耗的能量超过全身能量供给的20%,主要能量物质为三磷酸腺苷(ATP)。全身炎症反应导致活性物质的增加和抗氧化系统的失效,导致不可逆的氧化应激状态及线粒体功能衰竭。细胞中线粒体呼吸链氧化磷酸化功能障碍,能量代谢功能被破坏,抗氧化剂生成减少,自由基蓄积,促进脓毒性休克的发生及加重脑功能障碍。脓毒症时脑灌注下降和微循环障碍引起能量供给不足,导致神经细胞电生理异常和功能改变^[13],认

知功能发生障碍,同时大脑出现结构性改变,脑白质和灰质变性萎缩。相关研究已证实阿尔茨海默病糖尿病患者其体内葡萄糖代谢率下降时,将进一步加重其认知功能减退^[14]。对于脓毒症病程中脑代谢变化的深入研究或能为SAE提供新的治疗手段。

2.4 脑损伤和细胞程序性死亡

脓症患者脑部磁共振成像(MRI)显示脑室周围白质萎缩和异常低密度阴影,伴有脑组织肿胀。这些发现表明,SAE可对脑组织造成直接损害^[15]。细胞凋亡是指程序性细胞死亡,包括一系列基因激活、表达及调控的主动生理过程。线粒体介导的细胞凋亡已在实验性脓毒症中得到证实,可能与细胞中抗凋亡(bc1-2)减少和促凋亡(bax)因子增加有关^[16]。在死于脓毒症休克的患者中,已检测到植物神经核和神经内分泌核以及杏仁核中的神经元和小胶质细胞凋亡^[17]。

2.5 神经递质失调

SAE的病理生理机制涉及诸多信号分子,包括神经肽和神经递质,比如 γ -氨基丁酸(GABA)、去甲肾上腺素、多巴胺和血清素。胆碱能神经系统在觉醒水平和学习记忆等高级认知功能中起作用。乙酰胆碱在SAE中的具体作用尚未研究透彻,但根据动物实验的结果证明,暴露于脓毒症性刺激会导致胆碱能活性降低。多项研究表明,SAE患者血清和脑脊液中神经递质前体(包括氨基酸)水平异常。其意义尚不清楚,但可能提示脓毒症和神经传导异常中神经递质水平紊乱,也可能提示苯丙氨酸水平解毒的保护机制^[17]。

2.6 其他机制

SAE与细胞内高血钙水平有关,钙稳态的改变会损害学习记忆和认知功能^[18]。2018年Li^[19]等还通过建立动物实验模型发现,移植健康供体肠道微生物菌群可以通过肠道-菌群-大脑轴调节和减轻脓毒症小鼠的SAE症状,使TNF- α 等炎症因子的水平降低以及小胶质细胞的表达减少,脓毒症小鼠的空间记忆和学习能力也有所改善,提示肠道菌群的改变可能是SAE的发病机制之一。

3 结语

SAE是脓症患者中的一种常见且危重的并发症,病死率高、预后差,出院后的患者也大多出现远期的认知功能障碍。其发病机制复杂,上述的各种机制均可参与,相互之间也存在影响。目前不论是在临床还是科研领域,都没能形成明确的诊疗共识。因此,针对SAE的病理机制、诊断标准和治疗方案的研究还有很长远的路要走,其意义重大,不仅有望降低脓症患者死亡率,更关键的是改善幸存者预后,提高远期生活质量,减轻家庭、社会负担。

[参考文献]

- [1] Chung HY, Wicke J, Brunckhorst FM, Geis C. Sepsis-Associated Encephalopathy: From Delirium to Dementia? J Clin Med. 2020 Mar 5;9(3):703.
- [2] Gofton TE, Young GB. Sepsis-associated encephalopat

hy.Nat Rev Neuro[2012;8:557–566.

[3]Chen J, Shi X, Diao M, et al..A retrospective study of sepsis-associated encephalopathy:epidemiology,clinical features and adverse outcomes.BMC Emerg Med2020;20:77.

[4]Annane D, Sharshar T. Cognitive decline after sepsis. Lancet Respir Med.2015 Jan;3(1):61–69.

[5]González H, Elgueta D, Montoya A, Pacheco R. Neuroimmune regulation of microglial activity involved in neuroinflammation and neurodegenerative diseases. J Neuroimmunol. 2014;274:1–13.

[6]Erbaş O, Taşkıran D. Sepsis-induced changes in behavioral stereotypy in rats; involvement of tumor necrosis factor- α , oxidative stress, and dopamine turnover. J Surg Res. 2014 Jan;186(1):262–268.

[7]Chaudhry N, Duggal AK. Sepsis Associated Encephalopathy.Adv Med. 2014;2014:762320.

[8]Michels M,Vieira AS, et al.The role of microglia activation in the development of sepsis-induced long-term cognitive impairment. Brain Behav Immun. 2015 Jan;43:54–59.

[9]Nishioku T, Dohgu S, 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. Cell Mol Neurobiol. 2009 May;29(3):309–316.

[10]Tang Y, Soroush F, Sun S, et al. Protein kinase C- δ inhibition protects blood-brain barrier from sepsis-induced vascular damage.J Neuroinflammation.2018;15(1):309.

[11]Goldim MP, Danielski LG,et al.Oxidative stress in the choroid plexus contributes to blood-cerebrospinal fluid barrier disruption during sepsis development. Microvasc Res. 2019 May;123:19–24.

[12]Pan S, Lv Z, Wang R, et al. Sepsis-Induced Brain Dysfunction: Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment.Oxid Med Cell Longev.2022;2022:1328729.

[13]Everson-Rose SA,Ryan JP.Diabetes,Obesity,and the Brain:New Developments in Biobehavioral Medicine.Psychosom Med.2015 Jul–Aug;77(6):612–615.

[14]Yin F, Sancheti H, Patil I, Cadenas E. Energy metabolism and inflammation in brain aging and Alzheimer's disease. Free Radic Biol Med. 2016 Nov;100:108–122.

[15]Stubbs DJ, Yamamoto AK, Menon DK. Imaging in sepsis-associated encephalopathy - insights and opportunities. Nat Rev Neuro[2013;9(10):551–561.

[16]Semmler A, Okulla T, Sastre M, Dumitrescu-Ozimek L, Heneka MT. Systemic inflammation induces apoptosis with variable vulnerability of different brain regions. J Chem Neuroanat.2005;3:144–157.

[17]Sharshar T, Gray F, et al. Apoptosis of neurons in cardiovascular autonomic centres triggered by inducible nitric oxide synthase after death from septic shock. Lancet.2003 Nov 29;362(9398):1799–805.

[18]Dahl RH, Berg RMG,et al.A reassessment of the blood-brain barrier transport of large neutral amino acids during acute systemic inflammation in humans. Clin Physiol Funct Imaging.2018 Jul;38(4):656–662.

[19]Zampieri FG, Park M, Machado FS, Azevedo LC. Sepsis-associated encephalopathy: not just delirium.Clinics.2011;66(10):1825–1831.

[20]Li S, Lv J,et al. Intestinal microbiota impact sepsis associated encephalopathy via the vagus nerve. Neurosci Lett. 2018 Jan 1;662:98–104.

作者简介:

张晨(1996—),男,汉族,安徽省合肥人,硕士研究生,研究方向: 脓毒症。

*通讯作者:

曹翔(1966—),男,汉族,黑龙江省佳木斯市人,硕士研究生导师,副主任医师,研究方向: 药物中毒。