·综 述·

脓毒症脑病病理机制及生物标志物研究进展

卢利海，郑梓浩，夏春晓，张思泉

doi:10.3969/j.issn.1671-0800.2024.02.038
【中图分类号】 R515.9 【文献标志码】 C 【文章编号】 1671-0800(2024)02-0271-03

脓毒症相关脑病（sepsis associated encephalopathy，SAE）是脓毒症常见中枢系统并发症，又称脓毒症脑病（septic encephalopathy，SE）。SAE 发生并非是中枢神经系统的直接感染，而是由炎症反应引起的弥漫性大脑功能障碍，其发病机制尚未明确，可能涉及到多种病理生理机制，包括神经递质改变、神经炎症反应、氧化应激损伤等[1]，临床表现主要为睡眠觉醒障碍、谵妄、认知功能障碍、意识障碍甚至昏迷。目前 SAE 缺乏统一客观的诊断标准，并缺乏特异性治疗方法[2-3]。本文就 SAE 的相关生物标记物的研究进展进行系统综述。

1 神经递质改变

代谢紊乱是脓毒症的突出表现，大脑中氨基酸和神经递质水平随全身氨基酸代谢障碍发生改变，其中抑制性或兴奋性神经递质及受体的数量和活性可能受影响，各种神经递质参与了SAE的发生过程，特别是多巴胺能、β-肾上腺素能、γ-氨基丁酸（γ-aminobutyric acid，GABA）和胆碱能[4]。

交感神经系统如β-肾上腺素可以降低肿瘤坏死因子-α（tumor necrosis factor，TNF-α）的产生，并降低人体对炎症因子的释放反应，产生抗炎作用，其受体功能障碍与多种神经退行性疾病有关。脓毒症小鼠海马β2 肾上腺素受体（Beta-2 adrenergic receptor，β2-AR）表达从 12 h 开始显著降低，并持续到盲肠结扎穿刺法（cecum ligation and puncture，CLP）后 16 d，并伴有神经炎症增加及认知障碍[5]。

副交感神经系统如迷走神经通过抑制脓毒症期间全身炎症因子释放，抑制炎症过程，在 SAE 发生中起到重要作用，胆碱能神经递质障碍可能是 SAE 谵妄症状的部分原因。在脂多糖（lipopolysaccharides，LPS）注射与CLP两种脓毒症小鼠模型中，通过激活海马胆碱能神经可以改善脓毒症小鼠神经认知能力[6]。危重症患者血清较高的乙酰胆碱酯酶（acetylcholinesterase，AChE）活性与谵妄发生有关，与出院后长期认知功能障碍无关[7]。

2 神经炎症反应

脓毒症期间，全身炎症反应引起促炎因子分泌增加，导致内皮细胞功能障碍，改变毛细血管通透性，破坏血脑屏障，激活神经胶质细胞，触发-系列神经炎症反应，最终损伤神经结构。其中，调节炎症反应的小胶质及星形胶质细胞在 SAE 中发挥关键作用[1]。

全身炎症反应是脓毒症的突出病理生理机制。常见的炎症指标如 C-反应蛋白（C-reaction protein，CRP）、TNF-a、白细胞介素-6（interleukin-6，IL-6）、IL-8、IL-10 与 SAE 存在一定联系，但这些指标并不能区分脓毒症和非脓毒症引起的全身炎症反应[8]。

内皮细胞功能障碍及血脑屏障破坏是SAE重要病理生理机制。血管细胞粘附分子-1（vascula1 cell adhesion peptide-1，VCAM-1）及细胞间粘附分子-1（intercellular cell adhesion molecule，ICAM-1）在炎症反应期间与内皮细胞上受体连接，使内皮屏障功能减弱。SAE 患者血清 ICAM-1 和 VCAM-1 水平高于单纯脓毒症患者，但其在 SAE 中的具体机制仍待进一步研究[9]。利钠肽家族中C型利钠肽（C-type natriuretic peptide，CNP）及其氨基末端前肽（N-terminal pro-brain natriuretic peptide，NT-proCNP）在中枢神经系统中高度表达，在炎症反应时释放增多[10]，SAE 患者血浆 NT-proCNP 水平在第 1 天达到峰值，并随时间下降[11]。

星形胶质细胞反应增生，能够分泌多种介质，调节血脑屏障通透性，参与神经炎症反应。S100B 在

作者单位： 310053 杭州，浙江中医药大学（卢利海、郑梓浩、夏春晓）；杭州市西溪医院（张思泉）
通信作者： 张思泉，Email：307042289@qq.com

星形胶质细胞中高度表达，参与细胞凋亡、增殖、分化、炎症等过程，目前研究较为广泛，是诊断和监测SAE患者较好的生物标志物[12]。但其在各类神经损伤疾病中均可升高，并非SAE特异的生物标记物[13]。神经胶质纤维酸性蛋白（glial fibrillary acidic protein，GFAP）是一种中间脱落蛋白，在星形胶质细胞中高度表达，其血清水平与星形胶质细胞激活程度高度相关[14]。研究表明，SAE组患者血清GFAP浓度高于无SAE组，最佳临界值为0.532 ng/ml，敏感度和特异度为81.80%和61.10%，GFAP水平较高的患者长期日常活动较差[15]。

小胶质细胞激活是SAE常见的神经病理特征。基质金属蛋白酶（matrix metalloproteinase，MMP）是一类锌依赖的内肽酶，MMP-9在活化的小胶质细胞高度表达，在SAE患者中血清水平增高，表明血脑屏障通透性发生改变[16]。

神经结构受损是SAE的显著改变，可影响SAE患者临床症状及长期预后。神经元特异度烯醇化酶（neuron specific enolase，NSE）是神经内分泌细胞和神经元所特有的一种酸性蛋白酶，NSE与S100B类似，可作为缺血缺氧、感染中毒等各类评价神经细胞损伤程度的敏感指标[12]。Tau蛋白是一种微管相关蛋白，在缺氧、创伤等应激条件下表达增加，若其水平持续增加可表明神经持续受损。SAE患者血清tau蛋白水平显著高于非SAE组，其预测脓毒症患者28 d死亡率价值较高，敏感性与特异性分别为81.1%与86.1%[17]。神经纤维丝轻链（neurofilament light chain，NfL）是轴突主要的细胞骨架蛋白，在病理条件显著表达，与神经病变程度密切相关，SAE患者脑脊液NfL水平较非SAE患者高，且血清NfL值愈高，长期功能预后愈差[18]。目前研究指出NfL仍需进一步证明是否与脓毒症患者长期认知功能相关，以及区分SAE不同亚型、预测相关神经元损伤[19]。MicroRNA（miR）是一种内源性非编码RNA，参与调控细胞分化、代谢、增殖和凋亡等生理过程。在SAE大鼠模型大脑及血清中miR-370-3p表达增加[20]。

3 氧化应激损伤

氧化应激可能是SAE发生的分子基础，脓毒症诱导的活性氧（reactive oxygen species，ROS）和活性氮（reactive nitrogen species，RNS）的失衡刺激脂质过氧化反应，抑制大脑、血管和功能组织抗氧化循环，导致线粒体功能障碍[21]。神经系统氧化应激过程主要包括六个主要部分：抗氧化功能障碍、脂质过氧化、炎症反应、NO消耗、线粒体功能障碍及细胞凋亡，它们在不同程度上相互作用，最终影响脓毒症患者的大脑功能。

抗氧化功能障碍是氧化应激损伤的重要机制，人体内具有多种抗氧化系统抵消自由基的形成。抗坏血酸（vitamin C）可减轻内毒素诱导的炎症介质产生，调节内皮功能及通透性，其水平在SAE患者中显著降低，但其在治疗方面进展甚微，脓毒症患者接受抗坏血酸治疗后，无谵妄天数及谵妄发生率与对照组无显著差异，长期认知及心理功能没有明显改善[22]。4-羟基苯乙酸（4-hydroxyphenylacetic acid，4-HPA）可提高抗氧化酶水平，具有潜在的抗氧化作用，脓毒症患者血清4-HPA浓度与意识障碍严重程度存在相关性，并随意识障碍加重而降低[23]。

脂质过氧化在包括细胞凋亡、坏死下垂和铁下垂等几种类型的细胞死亡中发挥不同作用，可加剧脓毒症炎症、器官损伤和致死率。过氧化物水平（lipid peroxidation，LPO）在SAE患者血清和脑脊液中显著升高，提示脂质过氧化是SAE一种潜在生物标记物以及致病机制。全身炎症反应是脓毒症中重要的病理生理机制，目前研究尚未区分炎症相关氧化应激与神经炎症反应。

NO消耗是氧化应激损伤的重要机制，自由基NO是血管舒张、神经传递、炎症反应和细胞免疫反应等不同生理过程的关键介质，在疾病条件下，超氧自由基产生增加，导致NO快速消耗，产生强效氧化剂，增强氧化应激反应。脓毒症早期脑血管内皮细胞中衍生的NO表现出促氧化作用，加重内皮细胞氧化应激损伤，导致脓毒症大脑功能障碍[24]。

线粒体功能障碍是氧化应激损伤的突出机制，氧化应激通过线粒体功能障碍损害大脑氧化代谢，促进神经元生物能量衰竭，最终导致脓毒症患者大脑功能障碍。在脓毒症期间，大鼠中枢神经系统线粒体功能受损，持续的线粒体功能障碍与长期认知障碍相关，自噬激活剂和线粒体激活剂能够增加脑ATP水平和氧气消耗，并改善长期认知障碍[25]。

细胞凋亡及自噬是一系列氧化应激损伤的结果，并加剧脓毒症患者大脑功能障碍。在SAE相关损伤中，海马体是最易受到影响的区域，即使是与脓

毒症相关的短期细胞凋亡，也可导致长期认知障碍。长链非编码 RNA NEAT1（LncRNA nuclear-enriched abundant tran 1，LncRNA NEAT1）通过正向调节核因子κB（nuclear factor-kappa B，NF-κB）促进脓毒症小鼠脑损伤，转染其抑制剂可以减轻这种损伤[26]。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

参 考 文 献

[1] GU M, MEI X L, ZHAO Y N. Sepsis and Cerebral Dysfunction: BBB Damage, Neuroinflammation, Oxidative Stress, Apoptosis and Autophagy as Key Mediators and the Potential Therapeutic Approaches[J]. Neurotox Res, 2021, 39(2): 489-503.

[2] TAUBER S C, DJUKIC M, GOSSNER J, et al. Sepsis-associated encephalopathy and septic encephalitis: an update[J]. Expert Rev Anti Infect Ther, 2021, 19(2): 215-231.

[3] PAN S, LV Z, WANG R, et al. Sepsis-Induced Brain Dysfunction: Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment[J]. Oxid Med Cell Longev, 2022, 2022: 1328729.

[4] TANG C, JIN Y, WANG H. The biological alterations of synapse/synapse formation in sepsis-associated encephalopathy[J]. Front Synaptic Neurosci, 2022, 14: 1054605.

[5] ZONG M M, ZHOU Z Q, JI M H, et al. Activation of β2-Adrenoceptor Attenuates Sepsis-Induced Hippocampus-Dependent Cognitive Impairments by Reversing Neuroinflammation and Synaptic Abnormalities[J]. Front Cell Neurosci, 2019, 13: 293.

[6] YIN L, ZHANG J, MA H, et al. Selective activation of cholinergic neurotransmission from the medial septal nucleus to hippocampal pyramidal neurones improves sepsis-induced cognitive deficits in mice[J]. Br J Anaesth, 2023, 130(5): 573-584.

[7] HUGHES C G, BONCYK C S, FEDELES B, et al. Association between cholinesterase activity and critical illness brain dysfunction[J]. Crit Care, 2022, 26(1): 377.

[8] KHAN B A, PERKINS A J, PRASAD N K, et al. Biomarkers of Delirium Duration and Delirium Severity in the ICU[J]. Crit Care Med, 2020, 48(3): 353-361.

[9] BABY S, RELJIC T, VILLALBA N, et al. Endothelial glycocalyx-associated molecules as potential serological markers for sepsis-associated encephalopathy: A systematic review and meta-analysis[J]. PLoS One, 2023, 18(2): e0281941.

[10] PRICKETT T C, ESPINER E A. Circulating products of C-type natriuretic peptide and links with organ function in health and disease[J]. Peptides, 2020, 132: 170363.

[11] EHLER J, SALLER T, WITTSTOCK M, et al. Diagnostic value of NT-proCNP compared to NSE and S100B in cerebrospinal fluid and plasma of patients with sepsis-associated encephalopathy[J]. Neurosci Lett, 2019, 692: 167-173.

[12] HU J, XIE S, LI W, et al. Diagnostic and prognostic value of serum S100B in sepsis-associated encephalopathy: A systematic review and meta-analysis[J]. Front Immunol, 2023, 14: 1102126.

[13] MICHETTI F, CLEMENTI M E, DI LIDDO R, et al. The S100B Protein: A Multifaceted Pathogenic Factor More Than a Biomarker[J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(11):9605.

[14] ABDELHAK A, FOSCHI M, ABU-RUMEILEH S, et al. Blood GFAP as an emerging biomarker in brain and spinal cord disorders[J]. Nat Rev Neurol, 2022, 18(3): 158-172.

[15] WU L, AI M L, FENG Q, et al. Serum glial fibrillary acidic protein and ubiquitin C-terminal hydrolase-L1 for diagnosis of sepsis-associated encephalopathy and outcome prognostication[J]. J Crit Care, 2019, 52: 172-179.

[16] SERRANO-GOMEZ S, BURGOS-ANGULO G, NIO-VARGAS D C, et al. Predictive Value of Matrix Metalloproteinases and Their Inhibitors for Mortality in Septic Patients: A Cohort Study[J]. J Intensive Care Med, 2020, 35(1): 95-103.

[17] ZHAO T, XIA Y, WANG D, et al. Association between Elevated Serum Tau Protein Level and Sepsis-Associated Encephalopathy in Patients with Severe Sepsis[J]. Can J Infect Dis Med Microbiol, 2019, 2019: 1876174.

[18] EHLER J, PETZOLD A, WITTSTOCK M, et al. The prognostic value of neurofilament levels in patients with sepsis-associated encephalopathy - A prospective, pilot observational study[J]. PLoS One, 2019, 14(1): e0211184.

[19] BIRCAK-KUCHTOVA B, CHUNG H Y, WICKEL J, et al. Neurofilament light chains to assess sepsis-associated encephalopathy: Are we on the track toward clinical implementation[J]. Crit Care, 2023, 27(1): 214.

[20] VISITCHANAKUN P, TANGTANATAKUL P, TRITHIPHEN O, et al. Plasma miR-370-3P as a Biomarker of Sepsis-Associated Encephalopathy, the Transcriptomic Profiling Analysis of Microrna-Arrays From Mouse Brains[J]. Shock, 2020, 54(3): 347-357.

[21] CATARINA A V, BRANCHINI G, BETTONI L, et al. Sepsis-Associated Encephalopathy: from Pathophysiology to Progress in Experimental Studies[J]. Mol Neurobiol, 2021, 58(6): 2770-2779.

[22] SWILLIAMS R S, NWOSU S, COLLAR E M, et al. Association of Vitamin C, Thiamine, and Hydrocortisone Infusion With Long-term Cognitive, Psychological, and Functional Outcomes in Sepsis Survivors: A Secondary Analysis of the Vitamin C, Thiamine, and Steroids in Sepsis Randomized Clinical Trial[J]. JAMA Netw Open, 2023, 6(2): e230380.

[23] ZHU J, ZHANG M, HAN T, et al. Exploring the Biomarkers of Sepsis-Associated Encephalopathy (SAE): Metabolomics Evidence from Gas Chromatography-Mass Spectrometry[J]. Biomed Res Int, 2019, 2019: 2612849.

[24] PIACENZA L, ZEIDA A, TRUJILLO M, et al. The superoxide radical switch in the biology of nitric oxide and peroxynitrite[J]. Physiol Rev, 2022, 102(4): 1881-1906.

[25] MANFREDINI A, CONSTANTINO L, PINTO M C, et al. Mitochondrial dysfunction is associated with long-term cognitive impairment in an animal sepsis model[J]. Clin Sci (Lond), 2019, 133 (18): 1993-2004.

[26] LIU W Q, WANG Y J, ZHENG Y, et al. Effects of long non-coding RNA NEAT1 on sepsis-induced brain injury in mice via NF-κB[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2019, 23(9): 3933-3939.

收稿日期：2023-07-31

（本文编辑：吴迪汉）