

# 迷走神经刺激对脓毒症相关性脑病大鼠的保护作用

李娜 李志峰 项辉 王翔 张雪艳 李建国

**【摘要】 目的** 观察电刺激迷走神经对脓毒症相关性脑病的影响,并探讨其可能的作用机制。**方法** 将 40 只成年雄性 SD 大鼠按随机数字表法分为假手术组、模型组、迷走神经切断组 (VGX 组)、迷走神经刺激组 (VNS 组),每组 10 只。经股静脉注射脂多糖 (LPS) 10 mg/kg 制备脓毒症大鼠模型,假手术组给予等量生理盐水;VGX 组制模前 30 min 行左颈部迷走神经切除术,VNS 组制模后 30 min 开始刺激左颈部迷走神经。假手术组行脑电图检查后处死大鼠并留取标本,其他 3 组于制模后 2、4 和 6 h 监测脑电图改变,计算  $\delta$  波百分比;制模后 6 h 经腹主动脉取血后处死大鼠取脑组织,采用酶联免疫吸附试验 (ELISA) 检测血浆和脑组织中 TNF- $\alpha$  含量;光镜和透射电镜下观察大鼠前额叶皮质组织病理学和超微结构改变。**结果** 与假手术组比较,模型组制模后 2、4 和 6 h 脑电图  $\delta$  波百分比明显增加[(14.52 $\pm$ 0.50)%、(16.70 $\pm$ 0.85)%、(17.35 $\pm$ 0.36)%比(12.60 $\pm$ 0.46)% ,均  $P<0.01$  ],可判断脓毒症大鼠发生了早期脑功能障碍。与模型组比较,VNS 组制模后 2、4、6 h 脑电图  $\delta$  波百分比均明显减少[(13.10 $\pm$ 0.24)%比(14.52 $\pm$ 0.50)%、(12.81 $\pm$ 0.53)%比(16.70 $\pm$ 0.85)%、(12.62 $\pm$ 0.37)%比(17.35 $\pm$ 0.36)% ,均  $P<0.01$  ];而 VGX 组无此作用。与假手术组比较,模型组血浆和脑组织 TNF- $\alpha$  含量均明显增高[血浆 TNF- $\alpha$  (ng/L): 120.11 $\pm$ 5.10 比 24.37 $\pm$ 1.85,脑组织 TNF- $\alpha$  (ng/L): 165.20 $\pm$ 6.31 比 14.89 $\pm$ 0.83,均  $P<0.01$  ];与模型组比较,VNS 组血浆和脑组织 TNF- $\alpha$  含量均明显下降[血浆 TNF- $\alpha$  (ng/L): 46.72 $\pm$ 4.90 比 120.11 $\pm$ 5.10,脑组织 TNF- $\alpha$  (ng/L): 107.95 $\pm$ 1.83 比 165.20 $\pm$ 6.31,均  $P<0.01$  ];而 VGX 组无此作用。光镜和透射电镜下观察显示,模型组、VGX 组大鼠脑组织和神经元组织病理学改变较严重,而 VNS 组上述组织病理学改变明显减轻,但未完全消失。**结论** LPS 可以导致大鼠发生脓毒症相关性脑病;电刺激迷走神经可激活胆碱能抗炎通路,通过减轻全身和脑组织的炎症反应,改善脑功能,抑制脓毒症相关性脑病的发展。

**【关键词】** 脓毒症; 迷走神经; 脓毒症相关性脑病; 胆碱能抗炎通路; 脑电图

**Protective effects of vagus nerve stimulation on rats with sepsis-associated encephalopathy** Li Na, Li Zhifeng, Xiang Hui, Wang Xiang, Zhang Xueyan, Li Jianguo. Department of Critical Care Medicine, Zhongnan Hospital of Wuhan University, Wuhan 430071, Hubei, China

Corresponding author: Li Jianguo, Email: drljg1817@163.com

**【Abstract】 Objective** To observe the effects of electrical stimulation of the vagus nerve on sepsis-associated encephalopathy, and to explore its possible mechanism. **Methods** Forty adult male Sprague-Dawley (SD) rats were randomly divided into sham group, model group, vagotomy group (VGX group), vagus nerve stimulation group (VNS group), with 10 rats in each group. The rat model of sepsis was reproduced by injecting lipopolysaccharide (LPS) through femoral vein, and rats of sham group were given the same volume of normal saline. The left cervical vagotomy was performed 30 minutes before LPS administration in VGX group, electrical stimulation of the left vagus nerve was initiated 30 minutes after LPS administration in VNS group. The rats in sham group were sacrificed after receiving electroencephalogram (EEG) examinations, and brain specimens were taken. The changes in EEG in the other three groups were monitored at 2, 4 and 6 hours after LPS administration, and the  $\delta$  wave activity percentage was calculated. The blood was collected from abdominal aorta 6 hours after LPS administration, the rats were sacrificed and brain tissue was harvested. The concentrations of tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) in plasma and brain were measured with enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). The histology and ultrastructure changes in the prefrontal cortex in the rats were observed with both light microscope and transmission electron microscope. **Results** Compared with sham group, the percentage of  $\delta$  wave on EEG was significantly increased at 2, 4 and 6 hours after LPS administration in model group [(14.52 $\pm$ 0.50)%, (16.70 $\pm$ 0.85)%, (17.35 $\pm$ 0.36)%]

DOI: 10.3760/ema.j.issn.2095-4352.2015.06.018

基金项目:国家自然科学基金(30972852)

作者单位:430071 湖北武汉,武汉大学中南医院重症医学科

通讯作者:李建国, Email: drljg1817@163.com

vs.  $(12.60 \pm 0.46)\%$ , all  $P < 0.01$ ]. It could be deduced that early brain dysfunction occurred in septic rats. Compared with model group, percentage of  $\delta$  wave on EEG was significantly reduced at 2, 4, and 6 hours in VNS group [ $(13.10 \pm 0.24)\%$  vs.  $(14.52 \pm 0.50)\%$ ,  $(12.81 \pm 0.53)\%$  vs.  $(16.70 \pm 0.85)\%$ ,  $(12.61 \pm 0.37)\%$  vs.  $(17.35 \pm 0.36)\%$ , all  $P < 0.01$ ], while there was no such effect in the VGX group. Compared with sham group, the concentrations of TNF- $\alpha$  in plasma and brain were all increased in model group [plasma TNF- $\alpha$  (ng/L):  $120.11 \pm 5.10$  vs.  $24.37 \pm 1.85$ , brain TNF- $\alpha$  (ng/L):  $165.20 \pm 6.31$  vs.  $14.89 \pm 0.83$ , both  $P < 0.01$ ]. Compared with model group, the concentrations of TNF- $\alpha$  in plasma and brain were all significantly decreased in VNS group [plasma TNF- $\alpha$  (ng/L):  $46.72 \pm 4.90$  vs.  $120.11 \pm 5.10$ , brain TNF- $\alpha$  (ng/L):  $107.95 \pm 1.83$  vs.  $165.20 \pm 6.31$ , both  $P < 0.01$ ], while there was no such effect in the VGX group. Light microscope and transmission electron microscope showed that the damage of brain tissue and neurons in model group and VGX group was more obvious, while that in the VNS group was less severe, though not completely disappeared. **Conclusions** LPS can lead to sepsis-associated encephalopathy in rats. It was shown that electrical stimulation of the vagus nerve can activate anti-inflammatory effect through cholinergic pathway, and improve the cerebral function, and inhibit the development of sepsis-associated encephalopathy by reducing systemic and cerebral inflammatory reaction.

**【Key words】** Sepsis; Vagus nerve; Sepsis-associated encephalopathy; Anti-inflammatory effect of cholinergic pathway; Electroencephalogram

脓毒症相关性脑病 (SAE) 表现为短暂的、可逆或不可逆的脑损伤,是严重脓毒症时常见的并发症之一<sup>[1]</sup>。虽然 SAE 还不是一个判断预后的独立因素,但是 SAE 发病率与脓毒症的严重程度相关,出现 SAE 的脓毒症患者病死率增加<sup>[2]</sup>。有研究显示,脓毒症大鼠会出现急性的大脑炎症、氧化损伤、血管源性脑水肿,即使存活也会出现长期的认知功能受损<sup>[2-4]</sup>。近年来发现,胆碱能抗炎通路在脑出血、脑缺血<sup>[5]</sup>、脑缺血/再灌注<sup>[6]</sup>、脑卒中<sup>[7]</sup>等动物模型中均可抑制过度的炎症反应,具有神经保护作用<sup>[8]</sup>。但胆碱能抗炎通路对 SAE 是否有保护作用鲜见报道。本实验拟采用电刺激迷走神经激活胆碱能抗炎通路,观察其是否对 SAE 动物具有神经保护作用,并探讨其可能机制。

## 1 材料与方法

**1.1 实验动物与分组:**清洁级雄性 SD 大鼠 40 只,体质量 200 ~ 250 g,由武汉大学动物实验中心提供,许可证号: SCXK (鄂) 2008-0004。按随机数字表法将大鼠分为假手术组、模型组、迷走神经切断组 (VGX 组)、迷走神经刺激组 (VNS 组),每组 10 只。

**1.2 模型制备及处理方法:**腹腔注射水合氯醛麻醉大鼠后暴露左侧股静脉,注射 10 mg/kg 脂多糖 (LPS, O55 : B5, 美国 Sigma 公司),假手术组给予等量生理盐水。VGX 组于注射 LPS 前 30 min 行左颈部迷走神经切除术; VNS 组于注射 LPS 30 min 后开始刺激左颈部迷走神经。迷走神经刺激用 BL-420 型生物机能实验系统 (成都泰盟科技有限公司),刺激强度 0.5 mA,间期 0.5 ms,频率 20 Hz,在 1 h 内每隔 5 min 刺激 1 次,每次持续 30 s<sup>[9]</sup>。

本实验动物处置方法符合动物伦理学标准。

## 1.3 观察指标及检测方法

**1.3.1 脑电图描记:**各组取 6 只大鼠,采用 BL-420 型生物机能实验系统记录脑电图<sup>[10]</sup>。假手术组大鼠直接描记正常皮质脑电图;其余各组大鼠在注射 LPS 后 2、4 和 6 h 描记清醒状态下皮质脑电图,滤波 30 Hz,时间常数 0.3,增益 500  $\mu$ V,采样时间为 1 min,选取最后 10 s 的波形进行分析。采用带通滤波分析法将  $\delta$  波 (0.5 ~ 4.0 Hz) 滤出,并进一步计算  $\delta$  波百分比<sup>[11-12]</sup>。

**1.3.2 血浆及脑组织肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) 测定:**各组取 6 只大鼠,注射 LPS 后 6 h 经腹主动脉取血 2 mL,并断头取脑,分离左侧大脑皮质,经液氮速冻待检。按照 TNF- $\alpha$  酶联免疫吸附试验 (ELISA) 检测试剂盒 (武汉伊莱瑞特生物科技有限公司) 说明书检测血浆及脑组织 TNF- $\alpha$  水平。用酶标仪测得吸光度 (A) 值,采用 curve expert 1.3 曲线制作软件计算出样品浓度,结果以 ng/L 表示。

**1.3.3 脑组织病理学观察:**各组取 4 只大鼠,于注射 LPS 后 6 h 在左心室插入细导管,先快速灌注生理盐水 150 mL 至流出液无色后,灌注预冷的 4% 多聚甲醛 200 mL,取左侧前额叶皮质<sup>[2]</sup>脑组织用 4% 多聚甲醛固定,经脱水、透明、浸蜡、包埋,制成 5  $\mu$ m 连续冠状切片,苏木素-伊红 (HE) 染色,光镜下观察。取右侧前额叶皮质脑组织 1 mm  $\times$  1 mm  $\times$  1 mm,用 2% 戊二醛固定,常规脱水,环氧树脂包埋,超薄切片,醋酸铅铀染色,透射电镜下观察<sup>[12]</sup>。

**1.4 统计学处理:**实验数据采用 SPSS 19.0 统计软件处理,所有数据先进行正态性检验和方差齐性检

验。计量资料以均数  $\pm$  标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 组间比较采用方差分析 (ANOVA), 两两比较采用  $t$  检验,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 脑电图的改变 (表 1):** 与假手术组比较, 模型组、VGX 组制模后 2、4、6 h 脑电图  $\delta$  波百分比均明显增加 (均  $P < 0.01$ )。VNS 组制模后 2、4、6 h 脑电图  $\delta$  波百分比比较模型组、VGX 组均明显下降 (均  $P < 0.01$ ), 且接近假手术组水平 (均  $P > 0.05$ )。

表 1 迷走神经刺激对脓毒症相关性脑病大鼠制模后各时间点脑电图  $\delta$  波的影响 ( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别    | 动物数<br>(只) | $\delta$ 波百分比 (%)              |                                |                                |
|-------|------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
|       |            | LPS 后 2 h                      | LPS 后 4 h                      | LPS 后 6 h                      |
| 模型组   | 6          | 14.52 $\pm$ 0.50 <sup>a</sup>  | 16.70 $\pm$ 0.85 <sup>a</sup>  | 17.35 $\pm$ 0.36 <sup>a</sup>  |
| VGX 组 | 6          | 14.67 $\pm$ 0.52 <sup>a</sup>  | 17.70 $\pm$ 0.23 <sup>a</sup>  | 18.19 $\pm$ 0.12 <sup>a</sup>  |
| VNS 组 | 6          | 13.10 $\pm$ 0.24 <sup>bc</sup> | 12.81 $\pm$ 0.53 <sup>bc</sup> | 12.62 $\pm$ 0.37 <sup>bc</sup> |

注: VGX 组为迷走神经切断组, VNS 组为迷走神经刺激组, LPS 为脂多糖; 与假手术组 [(12.60  $\pm$  0.46) %] 比较, <sup>a</sup> $P < 0.01$ ; 与模型组比较, <sup>b</sup> $P < 0.01$ ; 与 VGX 组比较, <sup>c</sup> $P < 0.01$

## 2.2 脑组织病理学观察

**2.2.1 光镜结果 (图 1):** 假手术组大鼠神经元及胶质细胞大小正常, 形态及结构清晰。模型组和 VGX 组可见神经元明显肿胀、深染, 细胞结构不清晰, 细胞空隙增大, 空泡样改变, 血管周围间隙扩大。VNS 组可见部分神经元与胶质细胞形态改变, 细胞结构不清晰, 但无明显神经元肿胀及血管改变。

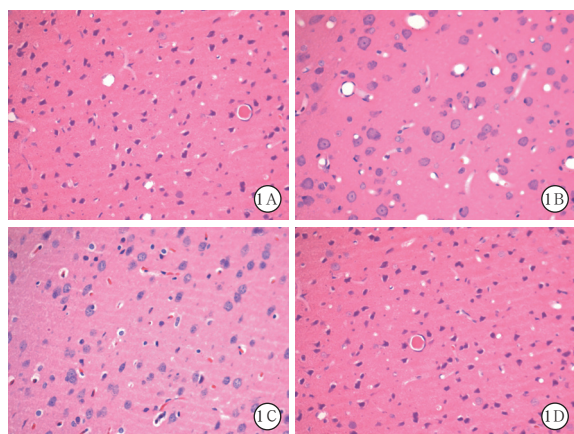


图 1 光镜下观察各组大鼠制模后 6 h 前额叶皮质病理学改变 假手术组 (A) 未见明显病理改变; 脓毒症相关性脑病 (SAE) 模型组 (B) 可见神经元肿胀、深染, 细胞结构不清晰, 细胞空隙增大, 空泡样改变, 血管周围间隙扩大; 迷走神经切断组 (VGX 组, C) 可见明显神经元肿胀、深染, 细胞结构不清晰, 细胞空隙明显增大, 空泡样改变, 血管周围间隙扩大; 迷走神经刺激组 (VNS 组, D) 病理损伤较模型组 (B) 明显减轻 HE 中倍放大

**2.2.2 透射电镜结果 (图 2):** 假手术组大鼠前额叶皮质神经元形态完整, 结构完整清晰, 核膜完整, 核形态正常; 线粒体形态正常, 呈圆形或椭圆形, 嵴较多且清晰。模型组大鼠前额叶皮质神经元中度水肿, 形态改变, 细胞核不规整, 核膜皱缩, 细胞质高度水肿; 线粒体呈气球样肿胀, 空泡样改变, 嵴断裂、溶解、消失, 伴有线粒体致密化改变。VGX 组大鼠前额叶皮质神经元严重水肿, 细胞膜溶解破碎, 细胞体积严重缩小, 核膜皱缩、溶解、断裂, 细胞质高度水肿; 线粒体呈气球样肿胀, 大量空泡样改变, 嵴断裂、溶解、消失, 伴有线粒体致密化改变。VNS 组大鼠前额叶皮质有轻度神经元水肿, 细胞核形态基本正常, 核膜尚完整, 染色质均匀分布; 胞质内有丰富的线粒体, 大多数线粒体嵴完整, 排列紧密规律。

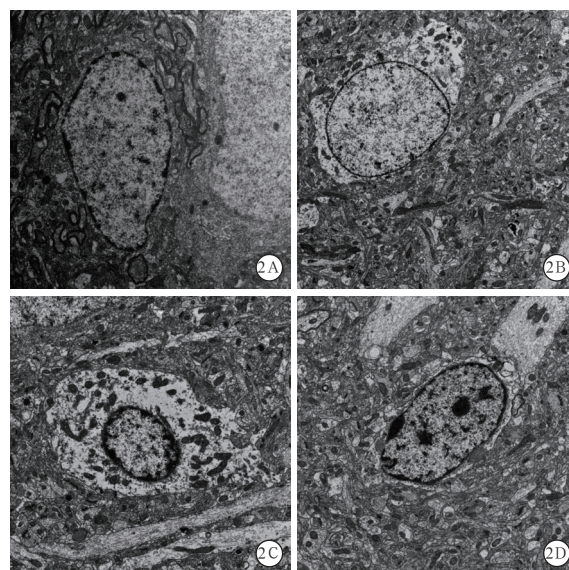


图 2 透射电镜下观察各组大鼠制模后 6 h 前额叶皮质超微结构改变 假手术组 (A) 未见神经元损伤; 脓毒症相关性脑病 (SAE) 模型组 (B) 神经元中度水肿, 形态改变, 细胞核不规整, 核膜皱缩, 细胞质高度水肿; 线粒体呈气球样肿胀, 空泡样改变, 嵴断裂、溶解、消失, 伴有线粒体致密化改变; 迷走神经切断组 (VGX 组, C) 神经元严重水肿, 细胞膜溶解破碎, 细胞体积严重缩小, 核膜皱缩、溶解、断裂, 细胞质高度水肿; 线粒体呈气球样肿胀, 大量的空泡样改变, 嵴断裂、溶解、消失, 伴有线粒体致密化改变; 迷走神经刺激组 (VNS 组, D) 神经元病理损伤较模型组 (B) 明显减轻 醋酸铅铂  $\times 2000$

**2.3 血浆及脑组织 TNF- $\alpha$  的改变 (表 2):** 与假手术组比较, 模型组、VGX 组、VNS 组血浆和脑组织 TNF- $\alpha$  含量均明显增加 (均  $P < 0.01$ ); VNS 组血浆和脑组织 TNF- $\alpha$  含量较模型组、VGX 组明显减少 (均  $P < 0.01$ ); 而模型组与 VGX 组间比较差异无统计学意义。

表 2 迷走神经刺激对脓毒症相关性脑病大鼠制模后 6 h 血浆及脑组织 TNF- $\alpha$  含量的影响 ( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别    | 动物数<br>(只) | TNF- $\alpha$ (ng/L)            |                                  |
|-------|------------|---------------------------------|----------------------------------|
|       |            | 血浆                              | 脑组织                              |
| 假手术组  | 6          | 24.37 $\pm$ 1.85                | 14.89 $\pm$ 0.83                 |
| 模型组   | 6          | 120.11 $\pm$ 5.10 <sup>a</sup>  | 165.20 $\pm$ 6.31 <sup>a</sup>   |
| VGX 组 | 6          | 130.18 $\pm$ 4.15 <sup>a</sup>  | 169.01 $\pm$ 3.93 <sup>a</sup>   |
| VNS 组 | 6          | 46.72 $\pm$ 4.90 <sup>abc</sup> | 107.95 $\pm$ 1.83 <sup>abc</sup> |

注: TNF- $\alpha$  为肿瘤坏死因子- $\alpha$ , VGX 组为迷走神经切断组, VNS 组为迷走神经刺激组;与假手术组比较, <sup>a</sup> $P < 0.01$ ;与模型组比较, <sup>b</sup> $P < 0.01$ ;与 VGX 组比较, <sup>c</sup> $P < 0.01$

### 3 讨论

SAE 被认为是脑病最常见的类型之一,而急性炎症反应是公认的 SAE 发病的重要机制<sup>[13-15]</sup>。脓毒症时, LPS 能诱导血管内皮系统以及免疫系统的炎症反应,导致 TNF- $\alpha$  等炎症介质大量释放,参与机体的应激反应和炎症调控<sup>[16]</sup>。大量的炎症介质可加重脑损伤,诱发神经细胞凋亡,具有促使炎症级联放大的作用<sup>[1]</sup>。胆碱能抗炎通路是新近发现的一种神经免疫调节机制,外周的炎症信号由迷走神经传入纤维投射到大脑孤束核,通过中枢毒蕈碱乙酰胆碱受体的信号转导机制,经迷走神经运动背核兴奋迷走神经传出纤维,刺激神经末梢释放乙酰胆碱作用于外周单核/巨噬细胞表面的  $\alpha 7$  烟碱型乙酰胆碱受体,进而抑制炎症反应<sup>[6,17-20]</sup>。

目前仍然存在的一个主要问题是不能正确识别 SAE, SAE 的诊断尚依赖于意识状态的评估、认知功能的变化以及脑电图记录的大脑电活动。如果疾病严重程度增加时,脑电图记录会从正常变为过度的  $\theta$  波,接着是显著的  $\delta$  波、三相波,最终是抑制或爆发性抑制<sup>[21]</sup>。有文献指出,  $\delta$  波增加可能作为 SAE 模型中脑功能障碍发展的早期指标<sup>[12]</sup>。Kafa 等<sup>[11]</sup>研究发现, SAE 大鼠脑电图  $\delta$  波活动显著增加了 50%。本研究结果显示,与假手术组比较,模型组大鼠脑电图  $\delta$  波在各观察时间点的活动明显增加,证实 LPS 确实可以诱导 SAE。VGX 组大鼠脑电图  $\delta$  波较假手术组也显著增加,与模型组比较无差异,说明迷走神经的完整性在 SAE 的发展中起关键作用。电刺激迷走神经后观察到 VNS 组各时间点脑电图  $\delta$  波较模型组显著下降,进一步说明电刺激迷走神经可明显抑制 SAE 的发展。

有文献指出, TNF- $\alpha$  与中枢神经系统功能障碍有关<sup>[22-23]</sup>。在蛛网膜下注射 TNF- $\alpha$  后脑组织氧摄取和脑血流量下降,使颅内压和脑脊液乳酸含量升高<sup>[5]</sup>。Alexander 等<sup>[3]</sup>通过实验证实, TNF- $\alpha$  通

过其受体 TNFR1 介导的信号机制是 LPS 诱导炎症反应的一种关键机制, TNF- $\alpha$  / TNFR1 途径缺乏可以减轻 LPS 诱导的大脑细胞凋亡,减少中性粒细胞浸润、星形胶质细胞增生以及脑水肿。这些研究证实 TNF- $\alpha$  在 SAE 的发展中扮演了关键的角色,任何能够下调全身及脑组织 TNF- $\alpha$  含量的方法应该都可延缓 SAE 的发展。本实验结果显示,模型组大鼠血浆和脑组织 TNF- $\alpha$  含量较假手术组显著升高;电刺激迷走神经后,大鼠血浆和脑组织 TNF- $\alpha$  明显下降,表明迷走神经刺激可以减轻全身以及脑组织的炎症反应,对 SAE 具有保护作用,进一步证实炎症反应是 SAE 发病的重要机制。

在病理改变方面,光镜和透射电镜下观察模型组和 VGX 组大鼠脑组织和神经元等超微结构有明显病理改变;而刺激迷走神经后,脑皮质病理改变明显减轻。但给予迷走神经刺激的脓毒症大鼠血浆和脑组织中炎症因子表达与病理改变尚未恢复到正常水平,神经元损伤依然存在,提示单一的迷走神经刺激并不能完全缓解 SAE,尚需其他综合治疗措施。

最近,很多研究表明迷走神经刺激可以对全灶或局部缺血性脑损伤具有保护作用<sup>[5,9]</sup>。迷走神经刺激可以调节涉及缺血性脑损伤的病理生理学的多种途径,通过抑制细胞因子的合成及产生,从而阻止细胞因子介导的组织损伤<sup>[24]</sup>。Ay 等<sup>[9]</sup>研究发现,在大鼠短暂大脑中动脉闭塞后 30 min 开始刺激迷走神经,可以减少大约 50% 的梗死面积;先前的沙鼠全灶脑缺血的研究已经证明,在缺血 5 min 后短暂刺激迷走神经可以降低约 50% 的海马损伤<sup>[9]</sup>。Lee 等<sup>[25]</sup>在脑出血模型中应用侧脑室注射毒蕈碱,可明显改善大鼠神经学评分,降低脑含水量,同时脑和脾组织炎症介质明显下降;而无脾时中枢毒蕈碱注射对减少脑水肿无效。这就暗示了毒蕈碱的作用是通过迷走神经-脾途径介导的,而不是通过脑的直接交互作用。这些研究似乎都提示迷走神经介导的胆碱能抗炎通路可以减轻神经系统的炎症损伤。据报道,大鼠 LPS 诱导的全身性炎症结合全脑缺血会加重脑损伤,而减轻全身炎症反应可起到脑保护作用<sup>[24]</sup>。本研究结果与以上发现也是吻合的。

综上所述,本研究证实迷走神经-胆碱能抗炎通路可能通过下调炎症介质表达,对大脑和全身损害的相关机制起保护作用,从而缓解 SAE 的病情发展,减轻脑损伤,改善脑功能。胆碱能抗炎通路为 SAE 提供了潜在的治疗干预靶点。

## 参考文献

- [1] 李龙艳,袁世英,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.
- [2] Schwalm MT, Pasquali M, Miguel SP, et al. Acute brain inflammation and oxidative damage are related to long-term cognitive deficits and markers of neurodegeneration in sepsis-survivor rats [J]. Mol Neurobiol, 2014, 49(1): 380-385.
- [3] 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.
- [4] Ari I, Kafa IM, Kurt MA. Perimicrovascular edema in the frontal cortex in a rat model of intraperitoneal sepsis [J]. Exp Neurol, 2006, 198(1): 242-249.
- [5] 田云丽,施静,刘爱芬. 迷走神经刺激术在脑缺血中的应用及神经机制[J]. 中国组织化学与细胞化学杂志,2012,21(3): 312-315.
- [6] Kutsuna S, Tsuruta R, Fujita M, et al. Cholinergic agonist physostigmine suppresses excessive superoxide anion radical generation in blood, oxidative stress, early inflammation, and endothelial injury in rats with forebrain ischemia/reperfusion [J]. Brain Res, 2010, 1313: 242-249.
- [7] 刘晓洁,梅志刚,王明智,等. 胆碱能抗炎通路:缺血性脑卒中炎症反应的可能调节机制[J]. 中国老年学杂志,2013,33(5): 1211-1214.
- [8] Bonaz B, Picq C, Sinniger V, et al. Vagus nerve stimulation: from epilepsy to the cholinergic anti-inflammatory pathway [J]. Neurogastroenterol Motil, 2013, 25(3): 208-221.
- [9] Ay I, Lu J, Ay H, et al. Vagus nerve stimulation reduces infarct size in rat focal cerebral ischemia [J]. Neurosci Lett, 2009, 459(3): 147-151.
- [10] 吴克俭,花放,孙景玲. 3 种大鼠全脑缺血模型定量脑电图的实验研究[J]. 徐州医学院学报,2001,21(4): 326-329.
- [11] Kafa IM, Bakirci S, Uysal M, et al. Alterations in the brain electrical activity in a rat model of sepsis-associated encephalopathy [J]. Brain Res, 2010, 1354: 217-226.
- [12] 张丽娜,艾宇航,郭曲练,等. 脓毒症相关性脑病大鼠动物模型的建立[J]. 中华急诊医学杂志,2013,22(7): 731-736.
- [13] Pinheiro da Silva F, Machado MC, Velasco IT. Neuropeptides in sepsis: from brain pathology to systemic inflammation [J]. Peptides, 2013, 44: 135-138.
- [14] 魏华,封小美,薛庆生,等. 胃促生长素对脓毒症大鼠脑功能障碍的影响及相关机制[J]. 上海医学,2012,35(4): 298-301.
- [15] Jacob A, Brorson JR, Alexander JJ. Septic encephalopathy: inflammation in man and mouse [J]. Neurochem Int, 2011, 58(4): 472-476.
- [16] 胡森,宋琪,王磊,等. 电针兴奋胆碱能抗炎通路对内毒素引起的细胞因子释放和脏器功能损害作用研究[J]. 中国中西医结合急救杂志,2008,15(4): 205-208.
- [17] 薛娜,梁辉,姚辉,等. 脾脏在电刺激迷走神经抗大鼠感染性休克中的作用[J]. 中华危重病急救医学,2011,23(5): 263-266.
- [18] 李建国,彭周全,杜朝晖,等. 电针足三里激活胆碱能抗炎通路抗大鼠失血性休克的研究[J]. 中国中西医结合急救杂志,2006,13(1): 27-31.
- [19] 王丽,严虹,李建国,等. 烟碱对心肌缺血/再灌注损伤大鼠炎症细胞因子的影响[J]. 中华危重病急救医学,2010,22(10): 624-627.
- [20] 项辉,胡波,李建国. 对胆碱能抗炎通路研究的新认识[J]. 中华危重病急救医学,2012,24(3): 185-188.
- [21] Ziaja M. Septic encephalopathy [J]. Curr Neurol Neurosci Rep, 2013, 13(10): 383.
- [22] Tanaka T, Sunden Y, Sakoda Y, et al. Lipopolysaccharide treatment and inoculation of influenza A virus results in influenza virus-associated encephalopathy-like changes in neonatal mice [J]. J Neurovirol, 2010, 16(2): 125-132.
- [23] Erbaş O, Taşkıran D. Sepsis-induced changes in behavioral stereotypy in rats; involvement of tumor necrosis factor- $\alpha$ , oxidative stress, and dopamine turnover [J]. J Surg Res, 2014, 186(1): 262-268.
- [24] Ottani A, Giuliani D, Mioni C, et al. Vagus nerve mediates the protective effects of melanocortins against cerebral and systemic damage after ischemic stroke [J]. J Cereb Blood Flow Metab, 2009, 29(3): 512-523.
- [25] Lee ST, Chu K, Jung KH, et al. Cholinergic anti-inflammatory pathway in intracerebral hemorrhage [J]. Brain Res, 2010, 1309: 164-171.

(收稿日期:2014-11-17)

(本文编辑:李银平)

## • 科研新闻速递 •

## 人类疱疹病毒 6 型和巨细胞病毒共同再活化与成人危重患者较差的临床预后相关

人类疱疹病毒 6 型与免疫功能低下患者的多种并发症相关,但目前并没有系统、全面的研究评估重症加强治疗病房(ICU)患者中人类疱疹病毒 6 型与巨细胞病毒共同激活的影响及其相互作用。为此,近期有学者进行了一项前瞻性纵向队列研究,纳入大型三级学术医疗中心两个独立医院的创伤、内科、外科、心脏 ICU 中 115 例免疫力正常的成人患者,每周 2 次测定患者血清中人类疱疹病毒 6 型与巨细胞病毒的免疫活性,并通过多因素 logistic 回归评估分析这两种病毒活性与病死率或持续 30 d 住院率的相关性。共有 115 例巨细胞病毒抗体阳性,但免疫功能正常的成人危重病患者纳入本研究。结果显示,23% 的患者在平均 10 d 左右发生人类疱疹病毒 6 型感染。供检测的样品中有 8 个样品检测出了人类疱疹病毒 6B 型。大多数检测出人类疱疹病毒 6 型的患者也同时存在巨细胞病毒再激活(占 70%)。疾病严重程度与病毒再激活无相关性。机械通气、烧伤 ICU、主要感染、人类疱疹病毒 6 型激活和巨细胞病毒激活与未经调整的主要研究终点相关。在对机械通气和 ICU 类型进行多变量模型调整后,与只有人类疱疹病毒 6 型或只有巨细胞病毒激活,或者没有病毒再活化患者比较,只有人类疱疹病毒 6 型和巨细胞病毒共同再激活的患者与主要终点显著相关[调整后的比值比=7.5, 95% 可信区间(95%CI)=1.9~29.9,  $P=0.005$ ]。该研究证实了 ICU 危重患者中人类疱疹病毒 6 型和巨细胞病毒共同激活比单独的病毒再激活有更坏的预后结局。未来的研究应确定其潜在的机制和是否通过预防或治疗病毒再激活可提高临床疗效。

喻文,罗红敏,编译自《Crit Care Med》,2015-03-27(电子版)