

脓毒症相关性脑病是幕上脑出血患者 发生院内昏迷的独立危险因素： 一项 261 例患者的回顾性队列研究

王光胜 王少丹 周业庭 陈孝东 马小波 童道明

223600 江苏沭阳,徐州医科大学附属沭阳县人民医院神经内科(王光胜、陈孝东、童道明),
普外科(周业庭),重症监护科(王少丹),科教科(马小波)

通讯作者:童道明,Email:tongdaoming@163.com

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2016.08.011

【摘要】 目的 探讨脓毒症相关性脑病(SAE)是否为幕上脑出血(SICH)患者发生院内昏迷(NC)事件和预后不良的危险因素。方法 采用回顾性队列研究方法,选择2012年12月至2015年12月徐州医科大学附属沭阳县人民医院重症加强治疗病房(ICU)收治的伴或不伴昏迷的成人急性SICH患者。所有患者采用脑CT扫描,分为院前昏迷(PC)和NC两组,比较两组患者各项临床指标以及SAE的发生情况,记录随访30d的预后,并进行Cox比例风险模型多因素回归分析。结果 共入选330例伴昏迷的急性SICH患者,排除幕下脑出血60例,原发性脑室内出血3例,脑出血量未知6例;最终共纳入261例患者,其中111例存在NC事件,150例存在PC事件。NC组确诊SAE患者69例(占62.2%),PC组确诊33例(占22.2%),两组SAE发生率比较差异有统计学意义($P<0.01$)。与PC组比较,NC组患者既往高血压的发生率较低(81.1%比96.0%),发病至昏迷时间[$d: 2.3(23.9)$ 比 $0(0.5)$]和ICU住院时间更长[$d: 5.0(34.0)$ 比 $3.0(12.0)$],初始格拉斯哥昏迷评分[GCS(分): 10.2 ± 1.5 比 6.6 ± 1.6]、序贯器官衰竭评分(SOFA)更高[分: $4.0(6.0)$ 比 $3.0(3.0)$],初始美国国立卫生院脑卒中量表(NIHSS)评分更低[分: 19.4 ± 6.6 比 30.2 ± 6.8],脓毒症(78.4%比38.0%)、植物状态(24.3%比14.0%)、急性呼吸衰竭(24.3%比10.0%)、肺炎(37.8%比24.0%)、脓毒性休克(8.1%比0)、急性肝衰竭(5.4%比0)、高钠血症(8.1%比0),以及CT提示血管源性脑水肿(64.9%比16.0%)、皮质下白质受损(13.5%比2.0%)的发生率更高,使用甘露醇治疗(94.6%比100.0%)以及CT提示脑中线移位(32.4%比68.0%)、血肿扩大(8.1%比30.0%)的发生率更低,血肿量更少($mL: 28.0\pm 18.8$ 比 38.3 ± 24.4),随访30d病死率更高(54.1%比26.0%),两组上述指标差异均有统计学意义(均 $P<0.05$)。Cox回归分析显示,SAE[风险比(HR)=3.5,95%可信区间(95%CI)=1.346~6.765, $P=0.000$]和SOFA评分(HR=1.8,95%CI=1.073~1.756, $P=0.008$)是导致伴NC事件SICH患者死亡的独立危险因素;血肿扩大是导致伴PC事件SICH患者死亡的独立危险因素(HR=3.0,95%CI=1.313~5.814, $P=0.000$)。结论 SAE是导致SICH患者发生频繁NC事件和预后不良的独立危险因素。

【关键词】 脓毒症相关性脑病; 幕上脑出血; 院前昏迷; 院内昏迷; 全身炎症反应综合征; 预后
基金项目:江苏省临床重点专科建设项目(20120018)

Sepsis associated encephalopathy is an independently risk factor for nosocomial coma in patients with supratentorial intracerebral hemorrhage: a retrospective cohort study of 261 patients Wang Guangsheng,

Wang Shaodan, Zhou Yeting, Chen Xiaodong, Ma Xiaobo, Tong Daoming

Department of Neurology, Shuyang People' Hospital Affiliated to Xuzhou Medical University, Shuyang 223600, Jiangsu, China (Wang GS, Chen XD, Tong DM); Department of General Surgery, Shuyang People' Hospital Affiliated to Xuzhou Medical University, Shuyang 223600, Jiangsu, China (Zhou YT); Department of Critical Care Medicine, Shuyang People' Hospital Affiliated to Xuzhou Medical University, Shuyang 223600, Jiangsu, China (Wang SD); Department of Science and Education, Shuyang People' Hospital Affiliated to Xuzhou Medical University, Shuyang 223600, Jiangsu, China (Ma XB)

Corresponding author: Tong Daoming, Email: tongdaoming@163.com

【Abstract】 Objective To investigate whether the presence of sepsis associated encephalopathy (SAE) would predict nosocomial coma (NC) and poor outcome in patients with supratentorial intracerebral hemorrhage (SICH). **Methods** A retrospective cohort study was conducted. The adult acute SICH patients with or without coma admitted to intensive care unit (ICU) of Shuyang People' Hospital Affiliated to Xuzhou Medical University from December 2012

to December 2015 were enrolled. Brain computed tomography (CT) scans were analyzed and the patients were divided into pre-hospital coma (PC) and NC groups. The clinical data and the incidence of SAE of patients in two groups were compared, and the 30-day prognosis was followed up. Univariate and Cox regression analyses were performed to analyze whether SAE would predict NC and poor outcome in patients with SICH. **Results** A total of 330 patients with acute SICH and coma were enrolled, excluding 60 cases of infratentorial cerebral hemorrhage, 3 cases of primary intraventricular hemorrhage, and 6 cases of unknown volume hematoma. Finally, 261 patients were included, with 111 patients of NC events, and 150 patients of PC events. 69 (62.2%) SAE in SICH with NC and 33 (22.2%) SAE in SICH with PC was diagnosed, and the incidence of SAE between two groups was statistically significant ($P < 0.01$). Compared with PC group, SICH patients in the NC group had lower incidence of hypertension (81.1% vs. 96.0%), longer time from onset to NC [days: 2.3 (23.9) vs. 0 (0.5)] and length of ICU stay [days: 5.0 (34.0) vs. 3.0 (12.0)], higher initial Glasgow coma score (GCS, 10.2 ± 1.5 vs. 6.6 ± 1.6) and sequential organ failure assessment (SOFA) score [4.0 (6.0) vs. 3.0 (3.0)], lower initial National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) score (19.4 ± 6.6 vs. 30.2 ± 6.8), as well as more frequent sepsis (78.4% vs. 38.0%), vegetative state (24.3% vs. 14.0%), acute respiratory failure (24.3% vs. 10.0%), pneumonia (37.8% vs. 24.0%), septic shock (8.1% vs. 0), acute liver failure (5.4% vs. 0), hypernatremia (8.1% vs. 0), CT indicating that more frequent vasogenic edema (64.9% vs. 16.0%) and white matter lesion (13.5% vs. 2.0%), and less mannitol usage (94.6% vs. 100.0%), and less brain midline shift (32.4% vs. 68.0%) and hematoma enlargement (8.1% vs. 30.0%), less hematoma volume (mL: 28.0 ± 18.8 vs. 38.3 ± 24.4) in CT, and higher 30-day mortality (54.1% vs. 26.0%) with statistical differences (all $P < 0.05$). It was shown by Cox regression analyses that SAE [hazard ratio (HR) = 3.5, 95% confidence interval (95%CI) = 1.346–6.765, $P = 0.000$] and SOFA score (HR = 1.8, 95%CI = 1.073–1.756, $P = 0.008$) were independent risk factors of death of SICH patients with NC, and hematoma enlargement was independent risk factor of death of SICH patients with PC (HR = 3.0, 95%CI = 1.313–5.814, $P = 0.000$). **Conclusion** SAE is the independent factor of inducing NC event and poor prognosis in SICH patients.

【Key words】 Sepsis associated encephalopathy; Supratentorial intracerebral hemorrhage; Prehospital coma
Nosocomial coma; Systemic inflammatory response syndrome; Prognosis

Fund program: Jiangsu Provincial Clinical Key Specialty Construction Project (20120018)

2016年国际共识将脓毒症重新定义为宿主对感染反应失调引起的威胁生命的器官功能障碍^[1]。脓毒症患者的病死率为30%~50%，而脓毒性休克的病死率则高达50%~87%^[2]。脓症患者发生的脑部病变，称为脓毒症相关性脑病(SAE)或脓毒性脑病，SAE是各种重症加强治疗病房(ICU)最常见的急性脑病类型，其发生率约占脓毒症患者的70%^[3-4]。

SAE的高风险可归因于全身代谢紊乱、脑代谢改变、神经递质异常、炎性细胞因子异常、血脑屏障功能障碍、细菌和(或)内毒素直接影响中枢神经系统^[5-6]，同时由于感染引起全身炎症反应，使SAE成为增加感染发生率和病死率的一个危险因素^[7]。急性幕上脑出血(SICH)是一种常见的出血性卒中，其28d病死率为43.0%^[8]。研究表明，脑出血患者存在高风险全身性感染的发生率从2008年的50%^[9]上升到2011年的58%^[10]，因此，SICH的综合处理还需针对感染性疾病治疗。本研究通过分析存在院内昏迷(NC)事件的SICH患者并发SAE的情况，以期评估早期是否发生SAE与患者NC风险增高和预后不良有关。

1 资料和方法

1.1 研究设计：采用回顾性队列研究方法，选择2012年12月至2015年12月徐州医科大学附属沭阳县人民医院ICU收治的伴或不伴昏迷的成人急性SICH患者。本研究符合赫尔辛基宣言，通过沭阳县人民医院临床研究伦理委员会审核(2016-2)，并获得了患者或家属的知情同意。

1.2 研究对象的选择和分组

1.2.1 纳入标准：①符合SAE诊断标准：昏迷由脓毒症引起；脑CT或磁共振成像(MRI)扫描提示血管性脑水肿或皮质下白质病变，且昏迷不能以孤立性脑出血解释。②符合脓毒症诊断标准：参考2015年Kaukonen等^[11]发表的全身炎症反应综合征(SIRS)阳性脓毒症诊断标准，即患者存在感染、有器官功能障碍，且符合2项或以上SIRS诊断标准^[12]。③符合昏迷诊断标准：患者无意识状态，即不能被唤醒，无语言和运动功能，且格拉斯哥昏迷评分(GCS)≤8分。NC是指患者入院前发病且未昏迷，入院后在ICU或神经科病房内发生的昏迷。院前昏迷(PC)是指患者入院前即在社区发生昏迷，且持续到入院后。

1.2.2 排除标准: ①原发性脑室内或幕下脑出血及外伤性脑出血患者。②SAE排除标准:非感染性发热,如中枢性高热或甲状腺危象;存在脑炎/脑膜炎的证据;存在颅内血肿显著扩大的证据;伴其他原发性急性脑病,包括内分泌紊乱、孤立性高钠血症或低钠血症;使用镇静类或阿片类药物。

1.3 临床评价:患者入院时即进行脑CT扫描,并至少在昏迷时重复1次。使用标准ABC/2公式^[13]测量脑出血时血肿体积(A为血肿最长直径,B为血肿最宽直径,C为血肿层厚直径);脑中线移位按文献[14]标准测量;脑池按马歇尔标准^[15]评估。由1名神经放射学和1名神经科资深医师对影像学改变(包括血管源性脑水肿和脑疝)进行评价和登记。

1.4 数据收集:记录患者性别、年龄、基础疾病、血肿部位、血肿扩大情况、血肿量、是否伴出血破入脑室、美国国立卫生院脑卒中量表(NIHSS)评分、急性生理学与慢性健康状况评分系统II(APACHE II)评分、体温、血压、心率、呼吸频率(RR)、肝肾功能、血糖、电解质、白细胞计数(WBC)、血小板计数(PLT)、序贯器官衰竭评分(SOFA)、胸部X线和细菌培养结果;同时记录初始GCS评分、发病至昏迷时间、ICU住院时间,以及随访30d的预后。

1.4.1 相关定义: ①颅内血肿显著扩大:血肿扩大>33%或血肿扩大导致脑疝^[16]。②白质病变:侧脑室周边或顶枕叶白质或半卵圆中心区域出现双侧对称的弥漫性异常。③血管源性脑水肿:CT扫描提示血管周围低密度水肿。④脑疝:中央疝是指间脑中央的上行网状激活系统(ARAS)受压,患者伴昏迷或昏睡,放射学提示中线移位和中脑周围池受压;沟回疝更可能有单边沟回向下移位并压迫中脑和ARAS,患者伴昏迷,瞳孔不对称>2mm和对光

反应消失,放射学提示中线移位和第三脑神经受压。

1.4.2 感染灶的确定: ①呼吸道感染:有脓痰,阳性胸片,或由气管-支气管感染的呼吸道疾病恶化。②全身血流感染:通过阳性培养或临床排除非感染原因后确认。③脑炎/脑膜炎:脑脊液检查提示有炎症迹象或有微生物感染的证据。④尿路感染:白细胞酯酶阳性、亚硝酸盐阳性或有排尿困难的主诉。⑤肠道感染:水样便、黏液便、脓血便,或有腹痛症状,或有肠道细菌证据。⑥不明原因感染:排除非感染性发热,如中枢性高热和甲状腺危象。

1.5 统计学方法:采用SPSS 17.0软件分析数据,符合正态分布的计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用t检验;符合非正态分布的计量资料以中位数(四分位数间距)[$M(Q_R)$]表示,组间比较采用Mann-Whitney U检验;计数资料以例数(%)表示,组间比较采用Fisher精确检验。对每个基线因素进行单因素分析,并采用Cox比例风险模型进行多因素回归分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组基本特征比较(表1):共入选330例伴昏迷的急性SICH患者,排除幕下脑出血60例,脑室内出血3例,脑出血量未知6例;最终共纳入261例患者,其中111例发生NC事件,150例发生PC事件。由于PC组患者多数为突然昏迷,因此NC组患者发病至昏迷时间较PC组明显延长,且NC组初始GCS评分和SOFA评分较PC组显著升高,而基础疾病为高血压和使用甘露醇治疗的患者比例、初始NIHSS评分则较PC组显著降低(均 $P < 0.01$);两组性别、年龄、出血部位、基础疾病(糖尿病、脑卒中)、血肿微创术和机械通气比例,以及APACHE II评分差异无统计学意义(均 $P > 0.05$)。

表1 伴有院前昏迷(PC)与院内昏迷(NC)两组幕上脑出血患者的基本特征比较

组别	例数 (例)	男性 [例(%)]	年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	出血部位[例(%)]				基础疾病[例(%)]		
				纹状体-内囊	脑叶	丘脑	破入脑室	高血压	糖尿病	脑卒中
PC组	150	87(58.0)	61.4±10.7	93(62.0)	42(28.0)	15(10.0)	45(30.0)	144(96.0)	21(14.0)	30(20.0)
NC组	111	75(67.6)	60.8±11.4	63(56.8)	37(33.3)	11(9.9)	24(21.6)	90(81.1) ^a	9(8.1)	18(16.2)

组别	例数 (例)	发病至昏迷时 间[d, $M(Q_R)$]	初始GCS评分 (分, $\bar{x} \pm s$)	血肿微创术 [例(%)]	使用甘露醇 [例(%)]	机械通气 [例(%)]	SOFA评分 [分, $M(Q_R)$]	APACHE II (分, $\bar{x} \pm s$)	NIHSS (分, $\bar{x} \pm s$)
PC组	150	0(0.5)	6.6±1.6	18(12.0)	150(100.0)	78(52.0)	3.0(3.0)	25.8±6.3	30.2±6.8
NC组	111	2.3(23.9) ^a	10.2±1.5 ^a	6(5.4)	105(94.6) ^a	57(51.4)	4.0(6.0) ^a	24.6±6.4	19.4±6.6 ^a

注:GCS为格拉斯哥昏迷评分,SOFA为序贯器官衰竭评分,APACHE II为急性生理学与慢性健康状况评分系统II,NIHSS为美国国立卫生院脑卒中量表评分;与PC组比较,^a $P < 0.01$

2.2 两组患者脓毒症相关感染特征比较(表2): 在111例NC患者中有87例发生脓毒症(78.4%), 其中69例确诊为SAE(62.2%); 150例PC患者中有57例发生脓毒症(38.0%), 其中33例确诊为SAE(22.2%)。NC组脓毒症发生率和SAE发生率均较PC组更高(均 $P<0.01$)。进一步分析表明, NC组医院获得性感染或社区获得性感染约占脓毒症患者各半, 而PC组均为社区获得性感染。NC组87例脓毒症患者从器官或组织培养中分离出阳性微生物, 但血培养证实脓毒症患者仅占44.8%(39/87), 其中以革兰阳性(G^+)菌[61.5%(24/39)]最常见, 而革兰阴性菌(G^-)也并不罕见[38.5%(15/39)]; PC组血培养微生物证实脓毒症患者占45.6%(26/57), 其中 G^+ 菌占69.2%(18/26), G^- 菌占30.8%。两组脓

毒症患者中最常见的感染部位为呼吸道感染。

2.3 两组临床指标比较(表3): 与PC组比较, NC组体温、心率及CT提示血管源性脑水肿、皮质下白质受损发生率明显升高, 而血压和CT提示中线移位、基底池受压、血肿扩大发生率以及血肿量均显著降低(均 $P<0.05$); 两组RR、WBC、PLT及CT提示中心疝、沟回疝的发生率差异均无统计学意义(均 $P>0.05$)。

2.4 两组并发症及临床结局比较(表4): NC组急性呼吸衰竭(呼衰)、肺炎、脓毒性休克、急性肝衰竭(ALF)、高钠血症发生率、ICU住院时间、处于植物状态患者比例及30d病死率均较PC组显著增加(均 $P<0.05$); 而两组急性肾衰竭(ARF)、高血糖、低钠血症、急性癫痫大发作的发生率差异均无统计学意

表2 伴有院前昏迷(PC)与院内昏迷(NC)两组幕上脑出血患者发生脓毒症的相关感染特征比较

组别	例数 (例)	革兰阳性菌[例(%)]				革兰阴性菌[例(%)]			
		金黄色葡萄球菌	肠球菌	肺炎链球菌	其他	肺炎克雷伯杆菌	鲍曼不动杆菌	大肠杆菌	铜绿假单胞菌
PC组	57	9(15.8)	0(0)	6(10.5)	3(5.3)	3(5.3)	2(3.5)	1(1.8)	2(3.5)
NC组	87	18(20.7)	3(3.4)	3(3.4)	0(0)	8(9.2)	5(5.7)	2(2.3)	0(0)

组别	例数 (例)	感染部位[例(%)]						感染获得途径[例(%)]		
		肺部	气管-支气管	血流	肠道	中枢神经系统	尿道	不明部位	社区	医院
PC组	57	36(63.2)	9(15.8)	0(0)	0(0)	0(0)	3(5.3)	9(15.8)	57(100.0)	0(0)
NC组	87	42(48.3)	9(10.3)	6(6.9) ^a	3(3.4)	3(3.4)	0(0)	24(27.6)	45(51.7) ^a	42(48.3) ^a

注: 与PC组比较, ^a $P<0.01$

表3 伴有院前昏迷(PC)与院内昏迷(NC)两组幕上脑出血患者的临床指标比较

组别	例数 (例)	体温 ($^{\circ}C, \bar{x} \pm s$)	心率 (次/min, $\bar{x} \pm s$)	RR (次/min, $\bar{x} \pm s$)	WBC ($\times 10^9/L, \bar{x} \pm s$)	PLT ($\times 10^9/L, \bar{x} \pm s$)	SBP (mmHg, $\bar{x} \pm s$)	DBP (mmHg, $\bar{x} \pm s$)
PC组	150	37.0 \pm 1.0	84.3 \pm 15.1	23.4 \pm 6.0	12.3 \pm 6.4	219.9 \pm 30.6	188.0 \pm 34.7	107.9 \pm 16.7
NC组	111	38.0 \pm 1.3 ^a	94.8 \pm 16.2 ^a	24.4 \pm 6.0	14.8 \pm 5.7	220.3 \pm 40.3	162.1 \pm 40.5 ^a	95.1 \pm 26.2 ^a

组别	例数 (例)	昏迷时CT特征[例(%)]							血肿量 (mL, $\bar{x} \pm s$)
		中线移位	基底池受压	血管源性脑水肿	皮质下白质受损	中心疝	沟回疝	血肿扩大	
PC组	150	102(68.0)	141(94.0)	24(16.0)	3(2.0)	105(70.0)	36(24.0)	45(30.0)	38.3 \pm 24.4
NC组	111	36(32.4) ^a	93(83.8) ^b	72(64.9) ^a	15(13.5) ^a	72(64.9)	21(18.9)	9(8.1) ^a	28.0 \pm 18.8 ^b

注: RR为呼吸频率, WBC为白细胞计数, PLT为血小板计数, SBP为收缩压, DBP为舒张压; 1mmHg=0.133kPa; 与PC组比较, ^a $P<0.01$, ^b $P<0.05$

表4 伴有院前昏迷(PC)与院内昏迷(NC)两组幕上脑出血患者的并发症及临床结局比较

组别	例数 (例)	并发症[例(%)]								ICU住院时间 [d, $M(Q_n)$]	植物状态 [例(%)]	30d病死率 [% (例)]	
		急性呼衰	肺炎	脓毒性休克	ARF	ALF	高血糖	高钠血症	低钠血症				急性癫痫发作
PC组	150	15(10.0)	36(24.0)	0(0)	15(10.0)	0(0)	12(8.0)	0(0)	3(2.0)	12(8.0)	3.0(12.0)	21(14.0)	26.0(39)
NC组	111	27(24.3) ^a	42(37.8) ^b	9(8.1) ^a	15(13.5)	6(5.4) ^a	15(13.5)	9(8.1) ^a	3(2.7)	12(10.8)	5.0(34.0) ^a	27(24.3) ^b	54.1(60) ^a

注: ARF为急性肾衰竭, ALF为急性肝衰竭, ICU为重症加强治疗病房; 与PC组比较, ^a $P<0.01$, ^b $P<0.05$

义(均 $P > 0.05$)。

2.5 Cox 比例风险分析(表 5): SAE 和高 SOFA 评分是伴 NC 事件 SICH 患者死亡的独立危险因素, 血肿扩大是伴 PC 事件 SICH 患者死亡的独立危险因素(均 $P < 0.01$)。

表 5 伴院内昏迷(NC)和院前昏迷(PC)两组幕上脑出血患者预后的 Cox 分析

结局分组	变量	β 值	HR 值	95%CI	P 值
NC 组	SAE	1.153	3.5	1.346 ~ 6.765	0.000
	SOFA 评分	0.065	1.8	1.073 ~ 1.756	0.008
PC 组	血肿扩大	1.078	3.0	1.313 ~ 5.814	0.000

注: SAE 为脓毒症相关性脑病, SOFA 为序贯器官衰竭评分, HR 为风险比, 95%CI 为 95% 可信区间

3 讨论

有研究指出, 初始 GCS 评分、脑出血量和脑室内出血与脑出血患者的预后密切相关^[17-18]。也有研究强调, 初始血肿量, 包括早期血肿扩大, 是 SICH 预后不良的影响因素^[19-20]。本研究表明, NC 组血肿量小于 PC 组, 说明 NC 组 SICH 患者血肿量对预后的影响可能不是孤立的。

研究表明, 影像学证实早期血肿扩大主要发生在发病 1~6 h^[21]; 也有研究表明, 早期血肿扩大可能发生在起病 24 h 内^[20]。本研究发现, 从发病到 NC 的中位数时间为 2.3 d, 足以排除血肿显著扩大, 提示发病至 NC 时间超过 24 h 更有助于 SICH 伴迟发性 SAE 的诊断。

本研究表明, NC 组脓毒症发生率为 78.4%, 支持脓毒症是大多数 SICH 患者伴 NC 的最常见原因, 同时伴有 NC 事件的 SICH 患者发生 SAE 的比例也高达 62.2%; 另外, NC 组有 64.9% 的患者存在血管源性脑水肿, 13.5% 存在白质受损, 表明 NC 患者都不是孤立的脑出血, 并强烈支持 SICH 患者是由于迟发性 SAE 引起 NC 事件的诊断。

有研究证明, 感染在脑出血患者中的发生率较高^[9-10], 且脓毒症在卒中患者中也并非罕见^[22-23]。当感染的炎症反应遍及全身并引起器官功能衰竭时, 脓毒症的诊断即可成立。SAE 常继发于脓毒症, 但血培养阳性者只有 40% 左右^[9, 24], 而不同炎症因子的检测有助于其早期诊断^[25]。本研究表明, SICH 并发脓毒症主要由肺部感染所致, 与田鲜美等^[26] 研究结果类似。然而本研究证实, NC 组血管

源性脑水肿发生率比 PC 组显著增高。虽然大多数脑水肿发生在脑出血后 24 h 内^[27], 但也可出现在脑出血后 1~14 d 或更久^[28]。炎症机制在血管源性水肿的发展和脑微循环损害中可能起到至关重要的作用^[29-30]。目前的数据显示, 所有 SAE 患者均存在血管源性水肿。因此我们考虑, 这种 SICH 后期的血管源性水肿恶化可能主要代表了 SAE 形成, 并且存在人和啮齿类脓毒症血脑屏障功能障碍的模型证据^[31]。

脑疝通常是由于幕上占位效应引起的。虽然本研究中 PC 组与 NC 组脑疝事件并没有明显的差异, 但 CT 提示: NC 组患者大脑中线移位、血肿扩大发生率低于 PC 组, 血肿量明显低于 PC 组, 反而 30 d 病死率高于 PC 组, 说明中线移位或血肿大小不能完全代表脑损伤程度。本研究结果表明, 下列 3 个因素可解释这种现象: 首先, 与单侧自发性脑出血相比, SAE 患者更可能有双侧半球损伤; 第二, GCS < 8 分的 SAE 患者有预后不良和高死亡风险^[5-6], 而且 NC 组 SOFA 评分显著高于 PC 组, 提示 SICH 伴有 SAE 的不良预后更可能是多因素的; 此外, 研究表明 SAE 高病死率主要是由于多器官功能衰竭引起^[5]。事实上, 这 3 个因素可能联合影响宿主的反应和增加顽固性器官功能衰竭及死亡的风险。

本研究的局限性: 一方面, 炎性细胞和介质是脑损伤的重要因素^[29], 而皮质下白质局部缺血损伤和微梗死已证实^[5]。事实上, 对于脑出血伴有 SAE 事件患者脑 MRI 扫描比 CT 更重要。而本研究中 MRI 扫描非常欠缺。另一方面, 尽管本研究只包括严重 SAE 患者, 但排除了血肿显著扩大者, 且部分患者没有微生物学检查或仅有痰培养结果, 这可能是血培养阳性率较低的原因。然而, 血培养阴性的 SAE 确不少见。因此, 我们相信在 SICH 伴有 NC 患者中的高流行 SAE 事件应该没有被高估。

综上, 在 30 d 随访期间, SICH 患者 SAE 风险不仅与高病死率独立相关, 而且也有助于 SICH 后发生 NC 的预测。本研究表明, SAE 可能是 NC 至关重要的发病机制, 并给一个复杂的过程进一步检查提供了一个简单的临床指标。

参考文献

- [1] Shankar-Hari M, Phillips GS, Levy ML, et al. Developing a new definition and assessing new clinical criteria for septic shock: for the third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3) [J]. JAMA, 2016, 315 (8): 775-787. DOI:

- 10.1001/jama.2016.0289.
- [2] 林瑾, 刘培, 庄海舟, 等. 重症监护病房419例重度脓毒症患者的临床分析[J]. 中华危重病急救医学, 2014, 26(3): 171-174. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2014.03.009.
- Lin J, Liu P, Zhuang HZ, et al. The clinical analysis of 419 severe sepsis patients in intensive care unit [J]. Chin Crit Care Med, 2014, 26(3): 171-174. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2014.03.009.
- [3] Young GB, Bolton CF, Austin TW, et al. The encephalopathy associated with septic illness [J]. Clin Invest Med, 1990, 13(6): 297-304.
- [4] Bolton CF, Young GB, Zochodne DW. The neurological complications of sepsis [J]. Ann Neurol, 1993, 33(1): 94-100. DOI: 10.1002/ana.410330115.
- [5] Wilson JX, Young GB. Progress in clinical neurosciences: sepsis-associated encephalopathy: evolving concepts [J]. Can J Neurol Sci, 2003, 30(2): 98-105.
- [6] 李龙艳, 袁世茨, 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. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2014.10.024.
- Li LY, Yuan SY, Shang Y. Research progress of sepsis induced encephalopathy [J]. Chin Crit Care Med, 2014, 26(10): 766-768. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2014.10.024.
- [7] Sasse KC, Nauenberg E, Long A, et al. Long-term survival after intensive care unit admission with sepsis [J]. Crit Care Med, 1995, 23(6): 1040-1047. DOI: 10.1097/00003246-199506000-00008.
- [8] Fogelholm R, Avikainen S, Murros K. Prognostic value and determinants of first-day mean arterial pressure in spontaneous supratentorial intracerebral hemorrhage [J]. Stroke, 1997, 28(7): 1396-1400. DOI: 10.1161/01.STR.28.7.1396.
- [9] Mascia L, Sakr Y, Pasero D, et al. Extracranial complications in patients with acute brain injury: a post-hoc analysis of the SOAP study [J]. Intensive Care Med, 2008, 34(4): 720-727. DOI: 10.1007/s00134-007-0974-7.
- [10] Sykora M, Diedler J, Poli S, et al. Autonomic shift and increased susceptibility to infections after acute intracerebral hemorrhage [J]. Stroke, 2011, 42(5): 1218-1223. DOI: 10.1161/STROKEAHA.110.604637.
- [11] Kaukonen KM, Bailey M, Pilcher D, et al. Systemic inflammatory response syndrome criteria in defining severe sepsis [J]. N Engl J Med, 2015, 372(17): 1629-1638. DOI: 10.1056/NEJMoa1415236.
- [12] Bone RC, Balk RA, Cerra FB, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine [J]. Chest, 1992, 101(6): 1644-1655.
- [13] Kwak R, Kadota S, Suzuki T. Factors affecting the prognosis in thalamic hemorrhage [J]. Stroke, 1983, 14(4): 493-500. DOI: 10.1161/01.STR.14.4.493.
- [14] Quattrocchi KB, Prasad P, Willits NH, et al. Quantification of midline shift as a predictor of poor outcome following head injury [J]. Surg Neurol, 1991, 35(3): 183-188. DOI: 10.1016/0090-3019(91)90069-L.
- [15] Marshall LF, Marshall SB, Klauber MR, et al. A new classification of head injury based on computerized tomography [J]. J Neurosurg, 1991, 75(suppl 1): S14-20.
- [16] Brott T, Broderick J, Kothari R, et al. Early hemorrhage growth in patients with intracerebral hemorrhage [J]. Stroke, 1997, 28(1): 1-5. DOI: 10.1161/01.STR.28.1.1.
- [17] 吕秀英, 段淑荣. 急性脑出血预后相关因素分析[J]. 中国急救医学, 2006, 26(10): 700-702. DOI: 10.3969/j.issn.1002-1949.2006.10.025.
- Lyu XY, Duan SR. Analysis of prognostic factors in patients with acute cerebral hemorrhage [J]. Chin J Crit Care Med, 2006, 26(10): 700-702. DOI: 10.3969/j.issn.1002-1949.2006.10.025.
- [18] Cho DY, Chen CC, Lee HC, et al. Glasgow coma scale and hematoma volume as criteria for treatment of putaminal and thalamic intracerebral hemorrhage [J]. Surg Neurol, 2008, 70(6): 628-633. DOI: 10.1016/j.surneu.2007.08.006.
- [19] Biffi A, Anderson CD, Jagiella JM, et al. APOE genotype and extent of bleeding and outcome in lobar intracerebral haemorrhage: a genetic association study [J]. Lancet Neurol, 2011, 10(8): 702-709. DOI: 10.1016/S1474-4422(11)70148-X.
- [20] Rodriguez-Luna D, Rubiera M, Ribo M, et al. Ultraearly hematoma growth predicts poor outcome after acute intracerebral hemorrhage [J]. Neurology, 2011, 77(17): 1599-1604. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3182343387.
- [21] Fujii Y, Takeuchi S, Sasaki O, et al. Multivariate analysis of predictors of hematoma enlargement in spontaneous intracerebral hemorrhage [J]. Stroke, 1998, 29(6): 1160-1166. DOI: 10.1161/01.STR.29.6.1160.
- [22] Park DW, Chun BC, Kim JM, et al. Epidemiological and clinical characteristics of community-acquired severe sepsis and septic shock: a prospective observational study in 12 university hospitals in Korea [J]. J Korean Med Sci, 2012, 27(11): 1308-1314. DOI: 10.3346/jkms.2012.27.11.1308.
- [23] Berger B, Gumbinger C, Steiner T, et al. Epidemiologic features, risk factors, and outcome of sepsis in stroke patients treated on a neurologic intensive care unit [J]. J Crit Care, 2014, 29(2): 241-248. DOI: 10.1016/j.jcrc.2013.11.001.
- [24] Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, et al. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care [J]. Crit Care Med, 2001, 29(7): 1303-1310. DOI: 10.1097/00003246-200107000-00002.
- [25] 陈炜, 赵磊, 牛素平, 等. 不同炎症因子对细菌性血流感染所致脓毒症患者的早期诊断价值[J]. 中华危重病急救医学, 2014, 26(3): 165-170. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2014.03.008.
- Chen W, Zhao L, Niu SP, et al. The diagnostic value of different pro-inflammatory factor in early diagnosis of sepsis in patients with bloodstream infection [J]. Chin Crit Care Med, 2014, 26(3): 165-170. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2014.03.008.
- [26] 田鲜美, 刘清泉, 江其敏. 老年人术后并发脓毒症的相关因素分析[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2007, 14(4): 204. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2007.04.016.
- Tian XM, Liu QQ, Jiang QM. Analysis of related factors of postoperative sepsis in elderly patients [J]. Chin J TCM WM Crit Care, 2007, 14(4): 204. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2007.04.016.
- [27] Yang GY, Betz AL, Chenevert TL, et al. Experimental intracerebral hemorrhage: relationship between brain edema, blood flow, and blood-brain barrier permeability in rats [J]. J Neurosurg, 1994, 81(1): 93-102. DOI: 10.3171/jns.1994.81.1.0093.
- [28] Takasugi S, Ueda S, Matsumoto K. Chronological changes in spontaneous intracerebral hematoma—an experimental and clinical study [J]. Stroke, 1985, 16(4): 651-658. DOI: 10.1161/01.STR.16.4.651.
- [29] del ZG, Ginis I, Hallenbeck JM, et al. Inflammation and stroke: putative role for cytokines, adhesion molecules and iNOS in brain response to ischemia [J]. Brain Pathol, 2000, 10(1): 95-112. DOI: 10.1111/j.1750-3639.2000.tb00247.x.
- [30] Wang J. Preclinical and clinical research on inflammation after intracerebral hemorrhage [J]. Prog Neurobiol, 2010, 92(4): 463-477. DOI: 10.1016/j.pneurobio.2010.08.001.
- [31] 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. DOI: 10.1007/s10571-008-9322-x.

(收稿日期: 2016-01-10)

(本文编辑: 孙茜, 李银平)