

局部脑氧饱和度预测脓毒症相关性脑病发生的临床价值

钱雅君 李静 董丹江 顾勤

南京大学医学院附属鼓楼医院重症医学科, 江苏南京 210009

通信作者: 顾勤, Email: icuguqin@163.com

【摘要】 目的 评价局部脑氧饱和度($rScO_2$)对脓毒症相关性脑病(SAE)发生的预测价值。方法 采用观察性研究方法,选择2019年9月至2021年6月南京鼓楼医院重症医学科收治的94例脓毒症患者,根据重症监护病房(ICU)治疗期间每日重症监护病房意识模糊评估法(CAM-ICU)的评价结果分为SAE组和非SAE组。记录患者年龄、性别等一般资料,入ICU 1、2、3、5、7 d的 $rScO_2$,以及预后指标。绘制受试者工作特征曲线(ROC曲线),评价ICU住院期间 $rScO_2$ 对SAE的预测价值。结果 94例患者均纳入分析,其中男性占59.6%(56/94),平均年龄(50.1 ± 15.1)岁;SAE发生率为31.9%(30/94)。SAE组患者入ICU 3 d内的 $rScO_2$ 水平均明显低于非SAE组(1 d: 0.601 ± 0.107 比 0.675 ± 0.069 ,2 d: 0.592 ± 0.090 比 0.642 ± 0.129 ,3 d: 0.662 ± 0.109 比 0.683 ± 0.091 ,均 $P < 0.05$);但SAE组与非SAE组入ICU 5 d和7 d $rScO_2$ 水平差异则均无统计学意义(5 d: 0.636 ± 0.065 比 0.662 ± 0.080 ,7 d: 0.662 ± 0.088 比 0.690 ± 0.077 ,均 $P > 0.05$)。ROC曲线分析结果显示,1 d $rScO_2$ 对SAE的预测价值最大[1 d:ROC曲线下面积(AUC)=0.77,95%可信区间(95%CI)为0.65~0.89, $P < 0.01$;2 d:AUC=0.60,95%CI为0.48~0.72, $P > 0.05$;3 d:AUC=0.55,95%CI为0.41~0.68, $P > 0.05$];以1 d $rScO_2 = 0.640$ 作为诊断阈值,敏感度为73.4%,特异度为80.0%。SAE组患者ICU住院时间和总住院时间均较非SAE组显著延长[ICU住院时间(d): 13.6 ± 7.1 比 9.0 ± 4.3 ,总住院时间(d): 20.1 ± 8.0 比 15.8 ± 6.1 ,均 $P < 0.05$];但两组ICU病死率差异无统计学意义。结论 ICU患者SAE发生率较高,可通过监测 $rScO_2$ 的方式预测SAE的发生。入ICU 1 d $rScO_2$ 水平与SAE的发生紧密相关,或许可成为脓毒症复苏目标以指导治疗,从而改善远期预后。

【关键词】 脓毒症; 脓毒症相关性脑病; 近红外光谱技术; 局部脑氧饱和度; 意识模糊评估法

基金项目:江苏省科技计划项目(BE2018700)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20211116-01719

Clinical study on the predictive value of regional cerebral oxygen saturation for the occurrence of sepsis-associated encephalopathy

Qian Yajun, Li Jing, Dong Danjiang, Gu Qin

Department of Intensive Care Unit, Nanjing Drum Tower Hospital Affiliated to Nanjing University Medical College, Nanjing 210009, Jiangsu, China

Corresponding author: Gu Qin, Email: icuguqin@163.com

【Abstract】 Objective To evaluate the predictive value of regional cerebral oxygen saturation ($rScO_2$) for the occurrence of sepsis-associated encephalopathy (SAE). **Methods** The data of 94 patients with sepsis admitted to the intensive care unit of Nanjing Drum Tower Hospital from September 2019 to June 2021 were collected. The patients were divided into SAE group and non-SAE group according to the evaluation results of daily intensive care unit confusion assessment method (CAM-ICU) during ICU treatment. The general data such as age and gender of the patients, $rScO_2$ on 1, 2, 3, 5, and 7 days of ICU admission, and prognostics were recorded. Receiver operator characteristic curve (ROC curve) was drawn to evaluate the predictive value of $rScO_2$ on SAE during ICU stay. **Results** All 94 patients were enrolled in the analysis, of whom 59.6% (56/94) were male, and the mean age was (50.1 ± 15.1) years old; the incidence of SAE was 31.9% (30/94). The levels of $rScO_2$ within first 3 days of ICU admission in the SAE group were significantly lower than those in the non-SAE group (1 day: 0.601 ± 0.107 vs. 0.675 ± 0.069 , 2 days: 0.592 ± 0.090 vs. 0.642 ± 0.129 , 3 days: 0.662 ± 0.109 vs. 0.683 ± 0.091 , all $P < 0.05$). However, there was no significant difference in $rScO_2$ level on the 5th or the 7th day between the SAE and non-SAE groups (5 days: 0.636 ± 0.065 vs. 0.662 ± 0.080 , 7 days: 0.662 ± 0.088 vs. 0.690 ± 0.077 , both $P > 0.05$). ROC curve analysis showed that 1-day $rScO_2$ had the greatest predictive value for SAE [1 day: area under the ROC curve (AUC) = 0.77, 95% confidence interval (95%CI) was 0.65–0.89, $P < 0.01$; 2 days: AUC = 0.60, 95%CI was 0.48–0.72, $P > 0.05$; 3 days: AUC = 0.55, 95%CI was 0.41–0.68, $P > 0.05$]; with 1-day $rScO_2 = 0.640$ as the diagnostic threshold, the sensitivity was 73.4%, the specificity was 80.0%. Compared with the non-SAE group, the length of ICU stay and hospital stay in the SAE group were significantly longer [length of ICU stay (days): 13.6 ± 7.1 vs. 9.0 ± 4.3 , length of hospital stay (days): 20.1 ± 8.0 vs. 15.8 ± 6.1 , both $P < 0.05$], but the ICU mortality between the two groups was not statistically different. **Conclusions** The incidence of SAE is relatively high in ICU patients, and the occurrence of SAE can be predicted by monitoring $rScO_2$. The $rScO_2$ value on the first day of ICU

admission is closely related to the occurrence of SAE, and may be the target of sepsis resuscitation to guide the treatment and improve the long-term prognosis.

【Key words】 Sepsis; Sepsis-associated encephalopathy; Near-infrared spectroscopy; Regional cerebral oxygen saturation; Confusion assessment method

Fund program: Jiangsu Provincial Science and Technology Planning Project (BE2018700)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20211116-01719

脓毒症相关性脑病(sepsis-associated encephalopathy, SAE)是脓毒症全身炎症反应继发的弥漫性脑功能障碍(除外中枢神经系统感染、颅脑结构异常、脑血管意外等),临床上表现为脑实质病变以外新发的意识障碍、错乱、谵妄甚至昏迷,并可能导致长期的认知障碍^[1-2]。流行病学研究表明,约有50%的脓毒症患者合并SAE,其中以菌血症发病者可高达70%^[3]。与此同时,合并SAE会使脓毒症患者的病死率由26%升至49%^[4]。SAE可作为脓毒症首发症状出现,故及早鉴别及诊治非常重要,目前尚无测量手段可方便并准确地辨别及预测SAE,临床多应用临床评分、量表,并结合脑电图、经颅多普勒超声等辅助诊断。利用近红外光谱技术(near-infrared spectroscopy, NIRS)监测局部脑氧饱和度(regional cerebral oxygen saturation, rScO₂)大多应用于颅脑、脊柱及大型心脏外科手术中,以此评估麻醉深度、动态记录麻醉和手术过程中脑部灌注,并预测相关脑损伤的出现。rScO₂可一定程度反映脑组织氧供与氧需平衡,故推测其可通过评价脓毒症早期神经系统缺血缺氧的程度来预测和评价SAE的发生。本研究纳入南京鼓楼医院重症医学科收治的脓毒症患者,通过监测rScO₂,并结合临床量表协助诊断SAE,从而评价rScO₂对SAE的诊断价值和预测意义。

1 资料与方法

1.1 研究对象:采用观察性研究方法,选择2019年9月至2021年6月南京鼓楼医院重症医学科收治的脓毒症患者。

1.1.1 纳入标准:①年龄18~70岁且无基础认知障碍的成人患者;②符合Sepsis-3关于脓毒症的诊断标准^[5];③预计重症监护病房(intensive care unit, ICU)住院时间≥3d;④患者及家属同意纳入治疗并签署知情同意书。

1.1.2 排除标准:①存在基础神经系统功能障碍,无法配合完成交流及量表检测;②入院后出现颅内病变,如脑出血、脑梗死、颅内感染、缺血缺氧性脑病等;③妊娠;④不同意纳入该项观察性研究。

1.2 伦理学:本研究符合医学伦理学标准,经南京鼓楼医院伦理委员会审批(审批号:2021-586-03),

所有治疗及检测均获得患者或家属的知情同意。

1.3 数据采集:记录患者的入院基本信息(年龄、性别、身高、体质量等)、入院诊断、基础疾病及入ICU的情况[第1个24h急性生理学与慢性健康状况评分II(acute physiology and chronic health evaluation II, APACHE II)、感染部位、ICU诊断、序贯器官衰竭评分(sequential organ failure assessment, SOFA)、是否合并器官功能障碍等]。记录患者入ICU 1、2、3、5、7 d rScO₂数值。记录所有入组患者的28 d生存率、ICU住院时间及总住院时间等。根据患者入ICU后每日按照重症监护病房意识模糊评估法(confusion assessment method for intensive care unit, CAM-ICU)的评估结果分为SAE组和非SAE组。

1.4 统计学方法:使用SPSS 17.0软件进行统计学分析。计量资料均符合正态分布,以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用独立样本 t 检验;计数资料以例数或百分比表示,采用 χ^2 检验。绘制受试者工作特征曲线(receiver operator characteristic curve, ROC曲线),并计算ROC曲线下面积(area under the ROC curve, AUC),分析rScO₂对SAE的预测价值。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 临床特征(表1):共纳入脓毒症患者94例,其中男性56例,女性38例;年龄18~70岁,平均(50.1±15.1)岁;ICU住院时间(10.5±5.7)d,总住院时间(17.2±7.0)d。30例患者出现SAE,占31.9%。SAE组患者SOFA评分、合并脓毒性休克比例明显高于非SAE组(均 $P < 0.05$);两组患者在年龄、性别、APACHE II评分、感染部位、基础疾病及合并器官功能障碍等方面差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。

2.2 rScO₂(表2):SAE组患者入ICU 1、2、3 d rScO₂均显著低于非SAE组(均 $P < 0.05$);但两组入ICU 5 d、7 d rScO₂差异无统计学意义(均 $P > 0.05$)。

2.3 rScO₂对SAE的预测价值(图1):入ICU 1 d rScO₂是预测SAE发生的良好指标[AUC=0.77, 95%可信区间(95%CI)为0.65~0.89, $P < 0.01$],而2 d和3 d rScO₂预测价值不大(均 $P > 0.05$);1 d rScO₂=0.640为诊断阈值时,敏感度为73.4%,特异度为80.0%。

表 1 非 SAE 与 SAE 两组脓毒症患者临床特征比较

组别	例数 (例)	年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	男性 [例(%)]	APACHE II 评分(分, $\bar{x} \pm s$)	SOFA 评分 (分, $\bar{x} \pm s$)	感染部位[例(%)]			
						肺炎	腹腔感染	菌血症	尿路感染
非 SAE 组	64	48.2 ± 15.6	39 (60.9)	10.2 ± 4.8	7.2 ± 5.3	31 (48.4)	14 (21.9)	9 (14.1)	10 (15.6)
SAE 组	30	53.9 ± 13.7	17 (56.7)	15.2 ± 6.5	11.1 ± 8.5	17 (56.7)	6 (20.0)	3 (10.0)	4 (13.3)
t/χ^2 值		1.174	0.028	2.085	3.636	0.553	0.042	0.302	0.084
P 值		0.282	0.867	0.146	0.044	0.456	0.836	0.582	0.771

组别	例数 (例)	基础疾病[例(%)]				合并器官功能障碍[例(%)]		
		高血压	糖尿病	冠心病	COPD	脓毒性休克	AKI	ARDS
非 SAE 组	64	29 (45.3)	27 (42.2)	14 (21.9)	17 (26.6)	25 (39.1)	25 (39.1)	23 (35.9)
SAE 组	30	11 (36.7)	13 (43.3)	6 (20.0)	4 (13.3)	19 (63.3)	11 (36.7)	13 (43.3)
χ^2 值		0.624	0.011	0.041	2.060	4.832	0.050	0.472
P 值		0.429	0.916	0.836	0.151	0.027	0.823	0.491

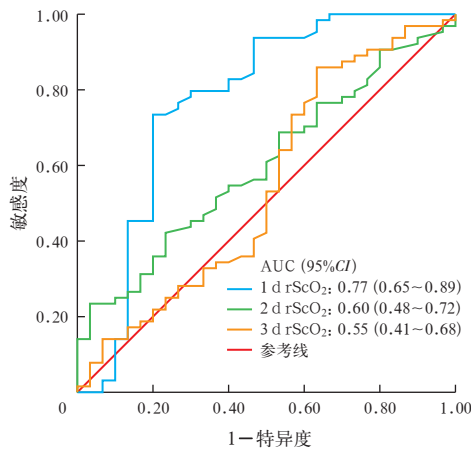
注:SAE为脓毒症相关性脑病,APACHE II为急性生理学及慢性健康状况评分II,SOFA为序贯器官衰竭评分,COPD为慢性阻塞性肺疾病,AKI为急性肾损伤,ARDS为急性呼吸窘迫综合征

表 2 非 SAE 与 SAE 两组脓毒症患者入 ICU 不同时间点 rScO₂ 变化比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数 (例)	rScO ₂		
		1 d	2 d	3 d
非 SAE 组	64	0.675 ± 0.069	0.642 ± 0.129	0.683 ± 0.091
SAE 组	30	0.601 ± 0.107	0.592 ± 0.090	0.662 ± 0.109
t 值		5.104	3.822	3.985
P 值		0.012	0.041	0.040

组别	例数 (例)	rScO ₂	
		5 d	7 d
非 SAE 组	64	0.662 ± 0.080	0.690 ± 0.077
SAE 组	30	0.636 ± 0.065	0.662 ± 0.088
t 值		2.135	1.585
P 值		0.149	0.207

注:SAE为脓毒症相关性脑病,ICU为重症监护病房,rScO₂为局部脑氧饱和度



注:ICU为重症监护病房,rScO₂为局部脑氧饱和度,SAE为脓毒症相关性脑病,ROC曲线为受试者工作特征曲线,AUC为ROC曲线下面积,95%CI为95%可信区间

图 1 入 ICU 1、2、3 d rScO₂ 预测脓毒症患者发生 SAE 的 ROC 曲线

2.4 预后指标(表 3):SAE 组患者 ICU 住院时间和总住院时间均较非 SAE 组明显延长(均 $P < 0.05$);但两组 ICU 病死率差异无统计学意义($P > 0.05$)。

表 3 非 SAE 与 SAE 两组脓毒症患者预后指标比较

组别	例数 (例)	ICU 住院时间 (d, $\bar{x} \pm s$)	总住院时间 (d, $\bar{x} \pm s$)	ICU 病死率 [% (例)]
非 SAE 组	64	9.0 ± 4.3	15.8 ± 6.1	20.3 (13)
SAE 组	30	13.6 ± 7.1	20.1 ± 8.0	30.0 (9)
t/χ^2 值		4.383	7.408	1.069
P 值		0.036	0.008	0.301

注:SAE为脓毒症相关性脑病,ICU为重症监护病房

3 讨论

SAE 是 ICU 最常见的脑病之一。SAE 可作为脓毒症的首发症状出现,主要表现为意识、精神状态的急进性改变,如躁动、幻觉、注意力下降,睡眠节律紊乱,亦有精神抑制、昏睡甚至昏迷等症状^[6]。这些症状大多在临床上诊断为谵妄,为可逆性,随原发病的好转及相关药物治疗而改善,但也有 50% 以上的脓毒症患者康复后出现长期的认知障碍,表现为记忆、语言及行为能力受损^[1],且抑郁、焦虑等创伤后应激障碍的发生率亦高于其他患者,严重影响远期生活质量^[7]。

目前 SAE 的病理生理机制尚未完全明确,尸检可见 SAE 的主要病理改变为缺血性改变,特别是在自主神经核区域,如视上核、室旁核、蓝斑核等^[8];此外还有局部细胞水肿、神经元坏死、凋亡等^[9]。脓毒症及脓毒性休克继发全身性低血压、组织灌注不足,以及大量炎症因子释放,导致缩血管物质减少、血管舒张、内皮损伤、微血栓形成等,致使脑血管自主调节系统失衡^[10],进一步导致脑灌注压下降,成为 SAE 的主要病因之一。合并 SAE 是脓毒症患者死亡的独立危险因素^[11],并会导致住院时间延长、住院费用提高及远期预后不良,故而早期诊治 SAE 是 ICU 医师急于解决的问题。目前临床上多应用量表结合辅助检查的方式诊断 SAE,其中 CAM-ICU 是

评估ICU患者意识障碍的良好工具,敏感度80.0%,特异度可达95.9%^[12];但量表测量方式较繁琐,并受测试者能力限制,仍需开发直观易行的检测手段,通过某些预测方式改变治疗方案,减少SAE发生。

NIRS是通过无创方式检测rScO₂的设备,已广泛应用于临床麻醉术中脑灌注监测、评价心肺复苏后缺血缺氧性脑病的严重程度^[13-14]、预测颅脑损伤脑功能状态和预后^[15],以及评估失血、栓塞状态下局部组织缺血情况^[16]。应用NIRS监测rScO₂需将探头置于前额,主要反映脑血管的混合血氧饱和度(其中静脉占75%,动脉占25%)。研究表明,rScO₂与颈静脉血氧饱和度(jugular venous oxygen saturation, SjvO₂)有较好的相关性,非严重缺血状态下差异不超过5%^[17],是一种无创、可良好反映脑组织缺血缺氧的测量工具。由既往研究推测,应用NIRS监测rScO₂能反映脓毒症病程中患者颅内低灌注情况,而脑缺血程度和持续时间与患者SAE的发生显著相关,故通过监测rScO₂可能提示并预测SAE发生。

本研究中,SAE与非SAE两组患者在基础状态、年龄、性别等方面差异均无统计学意义,但SAE组SOFA评分、合并脓毒性休克比例均高于非SAE组,说明SAE的发病与脓毒症的严重程度、合并器官功能障碍程度均有明显相关性,并且明显受全身血流动力学状态的影响。同时,在脓毒症早期(72h内),SAE组rScO₂整体均低于非SAE组,表明脑的低灌注状态与SAE的发生有显著关联,且低水平rScO₂对预测SAE的发生具有统计学意义。同时在临床上亦可观察到,处于亢奋状态与抑制状态的SAE患者均存在较低的rScO₂,在临床工作中,对于存在逻辑倒错、躁动幻觉的患者,较易判断其神经系统功能障碍,但对于抑制型SAE患者则关注度不够。故监测rScO₂可以帮助临床医护人员协助排查并处理存在多重不同类型低脑灌注的患者,避免持续脑缺血及SAE的发生,辅助改善治疗方案,从而改善预后。

本研究亦存在相对局限性:rScO₂监测包括左右脑两侧,临床上可见约30%患者的左右脑氧饱和度差异>10%,为研究方便,本研究应用均值方式评价试验结果,今后可进一步探究左右脑不同灌注对脓毒症缺血程度的反应,以及对SAE发生的影响。同时,本研究纳入了一些需持续镇静镇痛的患者,尽管采取了每日唤醒,但镇静药物对患者rScO₂测量值也是存在影响的,后续研究需进一步对此进行排查。

综上所述,ICU患者SAE的发生率较高,可通

过监测rScO₂的方式预测SAE的发生。未来可通过监测rScO₂指导临床改善脑灌注,预防脑缺氧,从而减少SAE发生,降低脓毒症病死率。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Gofton TE, Young GB. Sepsis-associated encephalopathy [J]. *Nat Rev Neurol*, 2012, 8 (10): 557-566. DOI: 10.1038/nrneurol.2012.183.
- [2] Heming N, Mazeraud A, Verdonk F, et al. Neuroanatomy of sepsis-associated encephalopathy [J]. *Crit Care*, 2017, 21 (1): 65. DOI: 10.1186/s13054-017-1643-z.
- [3] Sonnevile R, de Montmollin E, Poujade J, et al. Potentially modifiable factors contributing to sepsis-associated encephalopathy [J]. *Intensive Care Med*, 2017, 43 (8): 1075-1084. DOI: 10.1007/s00134-017-4807-z.
- [4] Eidelman LA, Putterman D, Putterman C, et al. The spectrum of septic encephalopathy. Definitions, etiologies, and mortalities [J]. *JAMA*, 1996, 275 (6): 470-473. DOI: 10.1001/jama.1996.03530300054040.
- [5] Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3) [J]. *JAMA*, 2016, 315 (8): 801-810. DOI: 10.1001/jama.2016.0287.
- [6] 李龙艳,袁世炎,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.
- [7] Wintermann GB, Brunkhorst FM, Petrowski K, et al. Stress disorders following prolonged critical illness in survivors of severe sepsis [J]. *Crit Care Med*, 2015, 43 (6): 1213-1222. DOI: 10.1097/CCM.0000000000000936.
- [8] Sharshar T, Gray F, Lorin de la Grandmaison G, et al. Apoptosis of neurons in cardiovascular autonomic centres triggered by inducible nitric oxide synthase after death from septic shock [J]. *Lancet*, 2003, 362 (9398): 1799-1805. DOI: 10.1016/s0140-6736(03)14899-4.
- [9] Shulyatnikova T, Verkhatsky A. Astroglia in sepsis associated encephalopathy [J]. *Neurochem Res*, 2020, 45 (1): 83-99. DOI: 10.1007/s11064-019-02743-2.
- [10] Pfister D, Siegmund M, Dell-Kuster S, et al. Cerebral perfusion in sepsis-associated delirium [J]. *Crit Care*, 2008, 12 (3): R63. DOI: 10.1186/cc6891.
- [11] Annane D, Sharshar T. Cognitive decline after sepsis [J]. *Lancet Respir Med*, 2015, 3 (1): 61-69. DOI: 10.1016/S2213-2600(14)70246-2.
- [12] Gusmao-Flores D, Salluh JJ, Chalhoub RÁ, et al. The confusion assessment method for the intensive care unit (CAM-ICU) and intensive care delirium screening checklist (ICDSC) for the diagnosis of delirium: a systematic review and meta-analysis of clinical studies [J]. *Crit Care*, 2012, 16 (4): R115. DOI: 10.1186/cc11407.
- [13] Reis C, Akyol O, Araujo C, et al. Pathophysiology and the monitoring methods for cardiac arrest associated brain injury [J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18 (1): 129. DOI: 10.3390/ijms18010129.
- [14] 孙海伟,朱建军,马丽梅,等.心肺复苏后患者局部脑氧饱和度与神经元特异性烯醇化酶水平的变化[J].中华危重病急救医学,2021,33(9):1094-1098. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20210115-00067.
- [15] 王旭,邵璋璋,王存真,等.局部脑氧饱和度联合相对α变异率对颅脑损伤患者脑功能预后的早期评估价值[J].中华危重病急救医学,2019,31(11):1368-1372. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2019.11.011.
- [16] Thomassen SA, Kjærgaard B, Sørensen P, et al. Regional muscle tissue saturation is an indicator of global inadequate circulation during cardiopulmonary bypass: a randomized porcine study using muscle, intestinal and brain tissue metabolomics [J]. *Perfusion*, 2017, 32 (3): 192-199. DOI: 10.1177/0267659116674271.
- [17] Abdül-Khalîq H, Troitzsch D, Berger F, et al. Regional transcranial oximetry with near infrared spectroscopy (NIRS) in comparison with measuring oxygen saturation in the jugular bulb in infants and children for monitoring cerebral oxygenation [J]. *Biomed Tech (Berl)*, 2000, 45 (11): 328-332. DOI: 10.1515/bmte.2000.45.11.328.

(收稿日期:2021-11-16)