

脓毒症相关性脑病中西医结合治疗研究现状

李军¹ 李曼菲² 谭玉萍¹

(广西中医药大学附属瑞康医院 ① 重症医学科, ② 脑病科, 广西 南宁 530001)

【摘要】 脓毒症相关性脑病(SAE)是重症加强治疗病房(ICU)的常见疾病之一,其发病机制尚未完全明确,也无有效防治方法。近年来,关于脓毒症的发病机制、治疗、诊断及实验等研究逐渐增多,但 SAE 的研究报道仍较少,目前研究表明,SAE 的发病与血脑屏障(BBB)功能和脑微循环障碍、神经炎症反应、氨基酸及神经递质异常、线粒体功能障碍、氧化应激和凋亡等有关,治疗上主要针对脓毒症的治疗,中医方面主要涉及神昏病的证候,治疗主要以醒脑开窍为原则。本研究就国内外关于 SAE 中西医结合治疗研究进展作一综述。

【关键词】 脓毒症相关性脑病; 脓毒症; 神昏; 中医; 中西医结合; 研究进展

脓毒症常伴有多器官功能障碍,脑组织尤其容易受损^[1],临床表现为脓毒症相关性脑病(SAE)^[2]。SAE 又称脓毒性脑病,是一种全身炎症反应所引起的弥散性脑功能障碍,以意识改变为特征,可有谵妄、昏迷、癫痫发作或局灶性神经系统体征^[3]。脓毒症和多器官功能障碍综合征(MODS)是导致患者进入重症加强治疗病房(ICU)及死亡的主要原因。根据病程可将 SAE 分为无多器官功能衰竭(MOF)的早期 SAE 和伴 MOF 及全身症状的晚期 SAE 两个阶段^[4]。尽管目前国内外关于 SAE 的研究及报道尚未成熟,但其病因病机研究和治疗已开始逐渐深入,中西医各有特色。现就近年来对 SAE 的病因病机及中西医结合治疗进展综述如下。

1 SAE 的病理机制

1.1 现代医学对 SAE 的认识: SAE 是由全身炎症反应所引起的弥散性神经功能障碍,而这种功能障碍缺乏中枢神经系统(CNS)感染的临床或实验证据^[5],其病因形成和发病机制的研究主要集中在血脑屏障(BBB)功能及脑微循环障碍、神经炎症反应、氨基酸和神经递质异常、线粒体功能障碍、氧化应激、凋亡等方面^[6-7]。

BBB 可调节神经系统微环境控制脑血管血流量,以防止血液中有毒物质的大量涌入,因此当 BBB 的完整性受到损害时,会破坏离子平衡,使炎性细胞因子迁移到大脑中,直接或间接导致神经元的损伤,从而导致 SAE 的发生^[8-9]。脓毒症时大量血小板和白细胞黏附于脑后微静脉,阻碍血流通过,严重影响了脑功能^[10]。

SAE 脑微循环障碍的生理病理过程较复杂,但主要与脑血流量减少、脑血管自动调节功能变化、微循环与血管内皮功能障碍、血管源性炎性介质释放、神经紊乱和代谢解耦联等有关,最终可能导致脑组织的低灌注^[11]。研究提示 SAE 的严重程度与血中芳香族氨基酸浓度呈正相关^[12],因为芳香族氨基酸与支链氨基酸比例升高,使芳香族氨基酸较易通过 BBB 而产生假性神经递质,从而取代正常神经递质,并干扰神经细胞功能,出现神经、精神症状^[13],即 SAE。

对于神经炎症反应的机制主要认为是 SAE 后引发的

全身炎症反应,炎性细胞释放促炎因子如肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-1 β (IL-1 β)、白细胞介素-6(IL-6),其中 TNF- α 是 SAE 发生的关键因子^[14]。此时,这些炎症因子在不同脑区,尤其是海马和皮质区诱发氧化应激反应,可能使超氧化物歧化酶(SOD)和过氧化氢酶(CAT)的比例失衡,线粒体功能障碍,抗氧化剂如抗坏血酸、谷胱甘肽含量减少,最终导致细胞凋亡^[15]。实验显示,经小鼠腹腔注射脂多糖(LPS)建立脓毒症模型已经比较接近临床脓毒症标准时,发现神经元固缩,星形胶质细胞增殖和胶质化是腹腔注射诱发脑内炎症的主要病理改变^[16]。由此可见,SAE 的发生绝非单一因素,而是上述多种因素相互作用的结果。

1.2 中医学病因病机

传统中医学文献并无 SAE 的命名,但与其相关的发病特点及临床表现却有许多记载,并根据不同的临床表现,有“昏厥”、“昏愤”、“昏蒙”、“昏迷”、“谵昏”等类似病症,均属中医“神昏”范畴。而古代文献中关于“神昏”的记载最多为《温病篇》,以卫气营血辨证为特点。分析其病变机制,现代著名温病学家沈凤阁^[17]认为大概不超过四类,即:邪入营血,心神蒙扰;邪在气分,热盛神昏;湿热蕴阻,清阳蒙蔽;正虚气脱,心神无主。由此可见,SAE 的病性以实邪致病居多。

心主神志,昏迷属心的病变^[18]。藏象学说将脑的生理病理归心分属五脏,脑为元神之府,主司精神活动;心藏神,主宰人的精神活动。心主血,上供于脑,血足则脑髓充。《医学衷中参西录·痫痉癫狂门》云:“心脑息息相通,其神明自湛然长醒。”由此可见,心脑相通,SAE 的病变部位在心脑清窍。李俊等^[19]认为急性虚证是脓毒症的重要病机。

2 SAE 的治疗研究

2.1 现代医学的治疗研究: 目前尚无针对 SAE 的特殊治疗方法。SAE 作为多器官功能障碍在 CNS 的具体表现,此时治疗重点应为加强对患者器官功能的保护^[20]。目前临床上多以治疗原发病为主,治疗的首要原则是选择合理的抗菌药物控制感染,纠正感染引起的功能紊乱,恢复功能正常;其次是稳定内环境,控制输液量及输液速度,维持水、电解质和酸碱平衡,防止发生脑水肿;第三是应用糖皮质激素控制炎症反应及炎性介质释放,减少组织损伤,保护 BBB。国外很

doi: 10.3969/j.issn.1008-9691.2016.03.030
基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81260005)
通讯作者: 谭玉萍, Email: tanlaoshi1226@126.com

早就有报道,给 SAE 患者输注 35% 支链氨基酸后可纠正血浆氨基酸比例失衡,进而减轻 SAE 的症状^[21]。根据 SAE 与氨基酸之间关系的机制,以及增加血中支链氨基酸水平有利于神经介质的产生、促进中枢神经功能恢复的临床实践,目前临床上应用支链氨基酸已逐渐成熟。

现代医学对 SAE 治疗的研究已开始出现。纳洛酮作为阿片受体拮抗剂,具有促醒作用;有研究表明,纳洛酮可影响血液中的炎性介质水平^[22]。随着研究的深入,该药已越来越广泛地用于临床复苏、脓毒症等急危重症患者的抢救。线粒体抗氧化肽 SS-31 可清除线粒体内活性氧(ROS)及增加三磷酸腺苷(ATP)水平,具有明显的线粒体保护作用^[23-25]。吴晶等^[26]观察了线粒体抗氧化剂对 SAE 小鼠认知功能及线粒体功能的影响,为 SAE 的防治提供了参考。亦有资料显示,阻断 SAE 发病机制中的关键细胞和分子靶标,如运用诱导型一氧化氮合酶(iNOS)抑制剂、下调星形胶质细胞水通道蛋白 4(AQP4)的表达等可能是早期干预 SAE 的潜在有效方法^[27]。研究表明,迷走神经-胆碱能抗炎通路可能通过下调炎性介质表达对大脑和全身损害起保护作用,从而缓解了 SAE 的病情发展,减轻脑损伤,改善脑功能,为 SAE 提供了潜在的治疗干预靶点^[28]。亦有胰岛素强化治疗^[29]、活化蛋白 C 或类固醇治疗可以降低 SAE 的发病率或改善临床症状,但目前尚无充足的证据^[30]。亚低温在脓毒症相关器官保护方面的应用较广泛,但在 SAE 方面的报道甚少,随着亚低温在临床应用的越来越多还有待进一步挖掘^[31]。

2.2 中医治疗研究: 中医的治疗主要是辨证施治,分清标本,审因论治。神昏病的治法有清热、涤痰、通腑泄浊、祛瘀等,同时应用开窍醒脑法以治标为主。中医治疗神昏不外乎以开窍四宝如安宫牛黄丸、紫雪丹、至宝丹、苏合香丸为主,并根据病证选用清宫汤、承气汤、清瘟败毒饮合血府逐瘀汤、犀地清络饮、犀珀至宝丹、菖蒲郁金汤等。但作为急救,现在临床上汤剂较少应用,其中临床应用及研究较多的是安宫牛黄丸。

醒脑静注射液便是由安宫牛黄丸提取精制而成的新型水溶性静脉注射液,有清热解毒、凉血活血、开窍醒脑之功效。现代研究表明,醒脑静注射液能够透过 BBB,直接作用于 CNS,能有效降低 BBB 通透性,起到调节中枢神经、保护大脑、减轻脑水肿和改善微循环等的作用^[32];吕苏等^[33]临床观察发现,醒脑静注射液具有退热快、改善意识作用强的特点,同时可改善 SAE 患者的预后。

血必净注射液是由我国中西医结合急救医学奠基人王今达教授在古方基础上,以现代医学“菌、毒、炎并治理论”为基础研制的静脉注射中成药,具有化瘀解毒的功效,适用于由感染引发的 MODS 等多种急危重病,具有清除氧自由基、改善循环的作用,已广泛应用于临床多年,尤其是脓毒症患者^[34]。张平等^[35]临床观察发现,血必净注射液能改善脓毒症患者的高凝状态,降低 DIC 发生率。

张志远等^[36]临床观察发现,参芪扶正注射液具有益气扶正、补气通阳的功效,通过调节促炎与抗炎的平衡,减轻炎症反应,改善脓毒症患者的免疫功能及病情严重程度。

马春林等^[37]发现,SAE 患者多数长期卧床,大便易干结,甚至数日不解,致浊气蓄积化生浊毒,气机逆乱损伤脑络,气血津液输布失常,化生痰浊,蒙蔽清窍,发为神昏;临床上在西医治疗的基础上鼻饲涤痰醒脑承气汤(大黄、石菖蒲、麝香、冰片、芒硝、枳实、厚朴、半夏、水牛角、竹茹、黄柏等)可取得一定的疗效,但由于该研究只是临床个案,仍缺乏设计严谨、方法可靠的多中心随机对照研究,因此更好、更全面地评价其疗效和安全性能广泛应用于临床。

中医药治疗 SAE 的研究已显示出了其优势,但也存在一些问题,如辨证论治的主观性、病因病机的笼统性、疗效判断的不确定性等决定了其应用的局限性。

3 结语与展望

SAE 是一个多发和严重的并发症,是 ICU 最为常见的脑病之一。尽管相关研究日渐增多,但 SAE 发生的确切病理生理机制仍不十分明确。可以确定的是,SAE 的形成是一个复杂过程,是由多种因素共同作用引起的,故从单一因素寻找治疗 SAE 的有效方案是不全面、不科学的。故今后对 SAE 的发病机制研究方面仍需采用中西医结合方法,为其诊断和治疗提供更多的理论依据。

参考文献

- [1] 胡宝吉,薄禄龙,宋颖,等.脓毒症相关性神经功能障碍的病理生理过程[J].中华危重症医学杂志(电子版),2015,8(3):197-200.
- [2] Dal-Pizzol F, Tomasi CD, Ritter C. Septic encephalopathy: does inflammation drive the brain crazy? [J]. Rev Bras Psiquiatr, 2014, 36(3): 251-258.
- [3] Zhang QH, Sheng ZY, Yao YM. Septic encephalopathy: when cytokines interact with acetylcholine in the brain [J]. Mil Med Res, 2014, 1: 20.
- [4] 张远清,何颜霞.脓毒性脑病的综合评估[J].实用儿科临床杂志,2007,22(6):428-430.
- [5] 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.
- [6] Riedemann NC, Guo RF, Ward PA. The enigma of sepsis [J]. J Clin Invest, 2003, 112(4): 460-467.
- [7] 项丹,曾其毅.脓毒症相关性脑病发病机制研究进展[J].中国实用儿科杂志,2015,30(7):550-555.
- [8] 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.
- [9] Venturi L, Miranda M, Selmi V, et al. Systemic sepsis exacerbates mild post-traumatic brain injury in the rat [J]. J Neurotrauma, 2009, 26(9): 1547-1556.
- [10] Vachharajani V, Russell JM, Scott KL, et al. Obesity exacerbates sepsis-induced inflammation and microvascular dysfunction in mouse brain [J]. Microcirculation, 2005, 12(2): 183-194.
- [11] Taccone FS, Scolletta S, Franchi F, et al. Brain perfusion in sepsis [J]. Curr Vasc Pharmacol, 2013, 11(2): 170-186.
- [12] Nakamura T, Kawagoe Y, Matsuda T, et al. Effects of polymyxin B-immobilized fiber hemoperfusion on amino acid imbalance in septic encephalopathy [J]. Blood Purif, 2003, 21(4-5): 282-286.
- [13] 王露,肖广辉.脓毒症致脓毒性脑病的相关认识[J].中国当代医药,2014,21(36):194-196,封3.
- [14] 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.
- [15] 张丽娜. 脓毒症相关性脑病的临床及基础研究[D]. 长沙: 中南大学, 2012: 70.
- [16] 朱涛. 星形胶质细胞 TRPM2 通道在 LPS 腹腔注射致小鼠脑内炎症中的机制研究[D]. 杭州: 浙江大学, 2013.
- [17] 沈凤阁. 温病神昏一席谈[J]. *中医杂志*, 1984, 5: 14-16.
- [18] 张镜人. 昏迷的证治[J]. *中医杂志*, 1981, 7: 55.
- [19] 李俊, 曾瑞峰, 奚小土, 等. 急性虚证与脓毒症[J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2015, 22(3): 225-226.
- [20] 姚咏明, 黄立锋. 烧伤后脓毒性脑病发生机制与诊治对策[J]. *中华损伤与修复杂志(电子版)*, 2011, 6(2): 167-173.
- [21] Freund HR, Ryan JA Jr, Fischer JE. Amino acid derangements in patients with sepsis: treatment with branched chain amino acid rich infusions [J]. *Ann Surg*, 1978, 188(3): 423-430.
- [22] Cohen J. The detection and interpretation of endotoxaemia [J]. *Intensive Care Med*, 2000, 26 Suppl 1: S51-56.
- [23] Siegel MP, Kruse SE, Percival JM, et al. Mitochondrial-targeted peptide rapidly improves mitochondrial energetics and skeletal muscle performance in aged mice [J]. *Aging Cell*, 2013, 12(5): 763-771.
- [24] Szeto HH, Liu S, Soong Y, et al. Mitochondria-targeted peptide accelerates ATP recovery and reduces ischemic kidney injury [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2011, 22(6): 1041-1052.
- [25] Petri S, Kiaei M, Damiano M, et al. Cell-permeable peptide antioxidants as a novel therapeutic approach in a mouse model of amyotrophic lateral sclerosis [J]. *J Neurochem*, 2006, 98(4): 1141-1148.
- [26] 吴晶, 张明强, 贾敏, 等. 线粒体抗氧化肽对脓毒性脑病小鼠认知功能和线粒体功能的影响[J]. *临床麻醉学杂志*, 2014, 30(8): 788-791.
- [27] López A, Lorente JA, Steingrub J, et al. Multiple-center, randomized, placebo-controlled, double-blind study of the nitric oxide synthase inhibitor 546C88: effect on survival in patients with septic shock [J]. *Crit Care Med*, 2004, 32(1): 21-30.
- [28] 李娜, 李志峰, 项辉, 等. 迷走神经刺激对脓毒症相关性脑病大鼠的保护作用[J]. *中华危重病急救医学*, 2015, 27(6): 509-513.
- [29] Van den Berghe G, Schoonheydt K, Bex P, et al. Insulin therapy protects the central and peripheral nervous system of intensive care patients [J]. *Neurology*, 2005, 64(8): 1348-1353.
- [30] 李贯清, 刘宇, 王丽敏, 等. 脓毒症相关性脑病的诊断与治疗研究进展[J]. *临床急诊杂志*, 2011, 12(3): 209-212.
- [31] 马春林, 郑福奎, 王荣辉. 脓毒性脑病的中西医研究进展[J]. *广西中医药大学学报*, 2013, 16(3): 63-64.
- [32] 徐元虎. 醒脑静注射液的药理药效学研究与应用现状[J]. *现代中西医结合杂志*, 2010, 19(4): 507-510.
- [33] 吕苏, 李佳, 曹宝平, 等. 醒脑静注射液治疗脓毒症相关脑病的临床观察[J]. *中国中西医结合杂志*, 2015, 35(7): 792-795.
- [34] 吴江莹, 刘晓新. 血必净注射液的抗炎作用机制研究进展[J]. *检验医学与临床*, 2013, 10(15): 2030-2031, 2032.
- [35] 张平平, 王庆树, 李志军, 等. 血必净注射液对脓毒症患者凝血功能的影响[J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2014, 21(3): 198-200.
- [36] 张志远, 尤胜义, 于乐昌, 等. 参芪扶正注射液对脓毒症患者免疫功能的影响[J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2015, 22(3): 276-280.
- [37] 马春林, 王荣辉, 郑福奎. 涤痰醒脑承气汤配合西医治疗脓毒性脑病的临床观察[J]. *广西中医药*, 2013, 36(2): 12-14.

(收稿日期: 2016-03-31)
(本文编辑: 邱美仙 李银平)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

本刊对时间表示方法的有关要求

论文中时间作为单位修饰词仅为数字时,天(日)用“d”,小时用“h”,分钟用“min”,秒用“s”。例如:观察患者 28 d 病死率、离心 10 min 等。论文中时间为非单位时可用天、小时、分钟、秒。例如:在描述第 × 天、第 × 小时、第 × 分钟或每天、每小时、每分钟等时,均用汉字。

本刊对计量单位及数字的要求

《中国中西医结合急救杂志》执行 GB 3100/3101/3102-1993《国际单位制及其应用/有关量、单位和符号的一般原则/所有部分》量和单位的有关规定,具体执行可参照中华医学会杂志社编写的《法定计量单位在医学上的应用》第 3 版(人民军医出版社 2001 年出版)。量的名称应根据 GB 3102.8-1993《物理化学和分子物理学的量和单位》规定使用,如分子量应为相对分子质量。计量单位使用正体。注意单位名称与单位符号不可混用,如: $\text{ng} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{天}^{-1}$ 应改为 $\text{ng} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$; 组合单位符号中表示相除的斜线多于 1 条时应采用负数幂的形式表示,如: $\text{ng}/\text{kg}/\text{min}$ 应采用 $\text{ng} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ 的形式; 组合单位中斜线和负数幂亦不可混用,如前例不宜采用 $\text{ng}/\text{kg} \cdot \text{min}^{-1}$ 的形式。在叙述中应先列出法定计量单位数值,括号内写旧制单位数值; 如果同一计量单位反复出现,可在首次出现时注出法定与旧制单位换算系数,然后只列法定计量单位数值。参量及其公差均需附单位,当参量与其公差的单位相同时,单位可只写 1 次,即加圆括号将数值组合,置共同单位符号于全部数值之后。例如:“75.4 ng/L ± 18.2 ng/L”可以表示为“(75.4 ± 18.2) ng/L”。量的符号一律用斜体字,如吸光度(旧称光密度)的符号“A”。根据国家质量技术监督局和卫生部联合发出的质技监局函[1998]126 号文件《关于血压计量单位使用规定的补充通知》,凡是涉及人体及动物体内的压力测定,可以使用 mmHg 或 cmH₂O 为计量单位,但首次出现时应注明 mmHg 或 cmH₂O 与 kPa 的换算系数(1 mmHg=0.133 kPa, 1 cmH₂O=0.098 kPa)。

对于数字的表示,本刊执行 GB/T 15835-2001《出版物上数字用法》的规定。公历世纪、年代、年、月、日、时刻和计数、计量均用阿拉伯数字。百分数的范围和偏差,前一个数字的百分符号不能省略,例如:5%~95% 不能写成 5~95%,(50.2 ± 0.6)% 不能写成 50.2 ± 0.6%。附带尺寸单位的数值相乘,按下列方式书写:4 cm × 3 cm × 5 cm,不能写成 4 × 3 × 5 cm³。