

综 述

脓毒症相关性脑病的研究进展*

冯颖¹ 谢波^{1*} 谈鹰² 姬晓伟¹ 周庆¹, 浙江湖州 313000¹湖州市中心医院重症医学科²湖州市中心医院神经内科

关键词 脓毒症相关性脑病; 脓毒症; 病理生理机制; 诊断; 治疗

中图分类号 R631 文献标识码 A DOI 10.11768/nkjwzzzz20210315

脓毒症相关性脑病(sepsis-associated encephalopathy, SAE)是发生脓毒症时反应失调的炎症累及大脑而引起的弥漫性脑功能障碍,临床上可表现为躁动、注意力下降、意识改变、睡眠节律紊乱、谵妄等,超过 50% 的脓毒症患者可出现此类症状^[1],甚至早在脓毒症诊断明确前出现。研究表明 SAE 与脓毒症患者预后相关,是脓毒症患者死亡的独立危险因素,导致患者长期认知功能障碍^[2]。本文对 SAE 的临床表现、发病机制、诊断及治疗方法等作一综述,以提高临床医生的重视度,达到早诊断、早治疗,从而改善预后的目的。

流行病学

SAE 是重症监护室(ICU)病房中最常见的脑病类型之一。SAE 更常发生在合并肾、肝或多器官功能衰竭的脓毒症患者中,入院时代谢紊乱如:低血糖、高糖、高碳酸血症和高钠血症也会增加 SAE 发病风险^[3]。多项研究证实 SAE 会增加脓毒症患者的病死率,且病死率与格拉斯哥昏迷评分(glasgow coma score, GCS)、序贯器官衰竭评分(sequential organ failure score, SOFA)和急性生理与慢性健康状况评估(acute physiology and chronic health evaluation, APACHE II)评分相关^[3-5]。因此早期监测意识状态变化、及时纠正代谢紊乱对脓毒症患者的预后至关重要。

病理解剖

SAE 主要病理改变是非特异性的,包括:缺血灶、出血灶、微脓肿、多发性坏死性脑白质病变^[6],最常见的形态学改变是缺血性病变,特别是在自主

神经核区域,如视上核和室旁核、杏仁核、蓝斑核和髓质自主神经核^[7]。选择性神经元坏死和凋亡突出表现在海马和脑干区^[6]。部分患者脑组织中出现脑脓肿,考虑其为传染性脑炎而非 SAE,研究还发现脑组织中不同部位小胶质细胞增生^[8]。有研究表明导致长期认知能力下降的关键机制是神经退行性小胶质细胞激活和弥漫性缺血性损伤^[9]。

病理生理机制

目前,导致 SAE 的病理生理机制还未明确,许多病理机制相互平行、相互影响,在不同程度上促进了 SAE 的发展。

神经炎症及血脑屏障破坏 脓毒症发病后,炎症信号通过 2 种不同的途径传向大脑:①迷走神经感觉到局部炎症,并将信息传递到髓质自主神经核^[10];②脑室周围器官允许炎症介质运入大脑^[11]。神经炎症发生过程包括内皮激活、血脑屏障血脑屏障(blood brain barrier, BBB)功能障碍、炎性介质侵袭和小胶质细胞激活^[12]。BBB 由内皮细胞、星形胶质细胞和周细胞组成,在生理条件下, BBB 对于维持恒定的细胞外环境以维持正常的神经元功能至关重要。在脓毒症诱导的宿主免疫应答失调过程中,促炎因子肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 和白介素-1 β (IL-1 β) 激活内皮细胞,活化的内皮细胞产生活性氧(reactive oxygen species, ROS)、诱导粘附蛋白(细胞间粘附分子: ICAM-1)的表达及水通道蛋白 4 的形成,从而增加内皮细胞的通透性、促进免疫细胞通过受损的 BBB 进入大脑^[13],最终引起脑水肿、中性粒细胞浸润、神经元凋亡。BBB 受损后,进一步激活星形胶质细胞和小胶质细胞,星形胶质细胞作为维

* 基金项目:浙江省医药卫生科技计划项目(No:2017ZD027)

* 通信作者:谢波, E-mail: wxystcd@163.com, 浙江省湖州市吴兴区三环北路 1558 号 7 号楼

持大脑稳态的细胞,免疫失调过程中产生的反应性星形胶质细胞^[6,14]释放促炎介质(如 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6)和 ROS 进一步加重 BBB 的损伤。小胶质细胞作为大脑固有免疫系统的单核细胞,激活后可能导致神经元功能异常和海马神经元树突棘丢失^[15],这可能是脓毒症患者长期认知功能障碍的关键机制。补体系统也参与了 SAE 的形成,研究显示补体系统激活后形成的 C3a、C5a 等过敏性蛋白促进炎症反应、参与神经元凋亡^[16,17]。脓毒症小鼠模型中抗 C5a 抗体可以防止 BBB 破坏和神经元反应迟钝^[16]也证实了这一点。

脑灌注改变及微循环障碍 SAE 尸检最常见的病理改变是缺血性改变,脑灌注改变及微循环障碍均是引起这一改变的原因。多项研究证实脓毒症期间的低血压导致脑灌注减少^[18,19],这与脑代谢障碍密切相关。正常情况下血压在一定范围(平均动脉压 MAP:60~150 mmHg)内波动时,脑血流自动调节系统可以通过调节脑血管舒张或收缩来维持脑灌注恒定。脓毒症时脑血管自身调节失调也可导致脑灌注减少^[18,20],是 SAE 的诱因之一。每个人在脓毒症过程中维持脑血管自动调节的最佳 MAP 是不同的,有研究提示可以利用基于无创近红外光谱的脑氧测量指数(cerebral oxygen measurement index, Cox),找到 SAE 患者脑自动调节的最佳 MAP,来作为保障 SAE 脑灌注的最佳 MAP,为管理 SAE 患者提供了新的治疗思路^[21]。脓毒症时炎症因子(TNF- α 、IL-1、IL-8)抑制内皮型一氧化氮合酶产生一氧化氮(NO),从而导致血管持续性收缩^[22],ROS 进一步损害内皮细胞,血管内皮功能障碍联合细胞因子风暴引起凝血和抗凝失衡,并降低了蛋白-C 的浓度及活化蛋白-C 的水平,导致微血栓形成,最终导致组织低灌注^[23]。

神经递质紊乱和信号传递异常 神经递质的紊乱和信号传导的异常也参与了 SAE 的形成和维持,研究表明脓毒症过程中胆碱能、 γ -氨基丁酸(GABA)、去甲肾上腺素、多巴胺通路异常均可能诱导危重症患者出现谵妄症状^[24,25]。脓毒症动物模型研究表明,炎症因子诱导的胆碱能功能紊乱与谵妄和长期神经效应有关^[25],在临床治疗中,抗胆碱能药物极易引发谵妄,这一事实支持了上述假设。然而一项临床研究表明胆碱酯酶抑制剂(卡巴拉汀)在预防和治疗人类谵妄方面并没有任何益处^[26]。GABA 通路在脓毒症中也是受损的,GABA 激动剂(如苯二氮平类药物)的使用,增加了谵妄的风

险^[27]。去甲肾上腺素和多巴胺水平过高与谵妄的过度活跃有关^[28],多巴胺激动剂可引起与谵妄严重程度密切相关的额纹状体异常,尽管如此,在危重症患者中,多巴胺拮抗剂(氟哌啶醇)并不一定会缩短谵妄持续时间和降低疾病严重程度^[29],而去甲肾上腺素能药物如右美托咪定却可降低这一风险^[30]。假性神经递质及兴奋性氨基酸增加可引起意识状态和认知改变。Sprung 等^[31]报告,脓毒症患者血浆中芳香族氨基酸(AAA)水平升高,支链氨基酸(BCAA)水平降低。主要是血清中苯丙氨酸浓度升高,缬氨酸和异亮氨酸浓度降低,苯丙氨酸可生成假性神经递质竞争性抑制正常神经递质,影响大脑皮质兴奋性和觉醒的维持,可引起意识障碍和昏迷。脓毒症小胶质细胞激活释放大量的谷氨酸,谷氨酸通过兴奋性毒性参与神经元凋亡^[14],动物研究表明谷氨酸释放抑制药利鲁唑可减轻脓毒症大鼠的神经系统症状的严重性^[32],间接提示谷氨酸参与脓毒症相关性脑病的形成。

线粒体功能障碍及氧化应激损伤 线粒体功能障碍和氧化应激损伤在脓毒症后精神异常和认知障碍中发挥着重要作用。线粒体是氧化应激的靶点,也是 ROS 的重要来源^[22],全身性免疫反应加速了 ROS/RNS(活性氮)的生成,ROS 通过竞争性抑制氧化呼吸链、损害内质网和线粒体膜导致线粒体功能障碍^[33],导致三磷酸腺苷(ATP)耗竭、神经元 Ca²⁺ 稳态失衡,引起细胞水肿和凋亡^[34],疾病晚期线粒体释放细胞色素 c 触发细胞凋亡^[35]。炎症反应过程中细胞因子 IFN- γ 、TNF- α 激活诱导型 NO 合酶(iNOS)产生过量的 NO,NO 可通过抑制线粒体氧化呼吸链导致能量耗竭、通过氧化/亚硝化反应诱发细胞凋亡^[36]。iNOS 的内皮表达与自主区^[7]和海马的神经元细胞死亡相关^[37]。SAE 时,由于 ROS/RNS 的过量产生超过了抗氧化系统的能力,引起氧化应激损伤和脑功能障碍,这种损伤在脓毒症的整个过程中持续存在,并可能在痊愈后继续存在,因此,康复后 ROS/RNS 的持续产生被认为是脓毒症后长期神经损伤的另一种机制^[34]。针对线粒体功能障碍的治疗被认为有可能治疗多器官功能障碍^[38]。

临床表现

从临床角度看,SAE 的病程可分为急性期和慢性期,急性期主要表现为患者意识和精神状态的急性改变,如躁动、幻觉、注意力下降、睡眠节律紊乱、谵妄甚至昏迷^[39]。这些症状一般被认为是可逆的,

脓毒症好转后会消失,但超过一半的脓毒症患者出院后伴随着长期的认知功能障碍^[2],表现为记忆、注意力、语言及执行能力受损^[40,20],此外,脓毒症患者的抑郁、焦虑、创伤后应激障碍、自残倾向的发病率也高于一般人群^[41,42]。急性期谵妄的时间是唯一被证实的导致长期认知障碍的危险因素^[43],因而脓毒症患者应定期评估谵妄的迹象^[1]。SAE的长期后遗症目前尚没有标准化的治疗和管理建议,给家庭及社会带来较大经济负担^[44]。

诊断方法

迄今为止,没有任何工具能够准确地诊断出SAE,脑电图(electroencephalogram, EEG)、磁共振(magnetic resonance imaging, MRI)、血清生物标志物、经颅多普勒超声(transcranial Doppler, TCD)只能为诊断提供辅助帮助^[45]。

意识状态评估 对患者意识状态的评估常借助于评分量表,客观评估精神状态的工具有GCS评分、里士满躁动-镇静量表(Richmond agitation-sedation scale, RASS)、ICU意识紊乱评估法(confusion assessment method for the intensive care unit, CAM-ICU)、重症监护谵妄筛查量表(intensive care delirium screening checklist, ICDSC)等。RASS可以评估危重症患者的镇静程度及意识状态水平^[46],GCS评分是评估患者昏迷程度的指标,大型多中心回顾性研究发现GCS评分与SAE患者病死率相关^[3],CAM-ICU和ICDSC均是重症监护病房筛查谵妄的最常用的工具,一项Meta分析显示CAM-ICU是检测重症ICU患者谵妄的出色工具,与CAM-ICU(合并敏感度80.0%、合并特异度95.9%)比较,ICDSC(合并敏感度74%、合并特异度81.9%)的敏感性和特异性较低^[47]。早期发现谵妄非常重要,谵妄可能是脓毒症的第一症状,甚至可先于脓毒症标准的出现^[39]。脓毒症患者或有发展风险的患者应定期评估谵妄的迹象^[1],但常规筛检谵妄在临床上应用不足。已有研究表明,只有27%的ICU患者定期使用有效的谵妄筛查工具进行筛查^[48]。在普通病房中病情较轻的患者中,这一比例更低。

血清生物标志物 迄今为止尚未发现特异的血清生物标志物用于SAE的早期诊断。脓毒症患者血清中神经元特异性烯醇化酶(neurone specific enolase, NSE)、钙结合蛋白(S100 β)升高^[49],NSE是神经元损伤的标志,S100 β 是胶质细胞损伤的标志,但这些标志物被证明是非特异性的,可在许多中枢

神经系统疾病中检测到,且不同研究结果不一,因而不建议脓毒症患者筛查S100 β 和NSE以诊断SAE或作为预后标志物^[13]。N末端C型利钠肽前体(NT-proCNP)与脓毒症及全身炎症相关,且血浆NT-proCNP在诊断SAE方面可能优于S100 β 和NSE^[50]。最近一项研究显示脓毒症患者血浆中神经丝轻链(NfL)水平与SAE的临床表现、MRI图像的神经轴索损伤程度及预后相关^[51]。神经丝是神经元中主要位于轴突胞浆的重要结构蛋白,对神经元损伤有反应^[51],血清NfL水平对SAE的预测价值有待进一步研究。

脑成像 SAE患者颅脑CT/MRI无特异性改变,但对排除颅脑器质性病变具有重要意义。脑CT主要在脑出血性病变检测方面有优势,其他结构性病变首选MRI检查^[52]。SAE及脓毒症患者颅脑MRI扫描中最常见的病理改变为缺血性病变(弥散加权成像中表现为细胞毒性水肿)和脑白质病变^[52],这些影像学改变可能与脑灌注减少、微循环障碍及BBB受损的病理生理机制相关,但此类改变也可出现在无脓毒症的其他疾病中^[14],非SAE所特有。一项前瞻性研究发现脓毒症患者出院后12个月颅脑MRI检查发现全脑和/或部分脑萎缩^[43],这可能解释脓毒症患者出现认知功能障碍。现有研究用单光子发射计算机断层显像(SPECT)探寻SAE小鼠模型中的小胶质细胞活性及脑低灌注状态,但目前尚缺乏相关的临床研究^[53]。

脑电图 EEG作为一种非侵入性的调查工具,有助于评估SAE的严重程度^[13]。正常 α 波节律减慢和 θ 波出现通常发生在没有中枢神经系统受累或轻至中度脑病(精神错乱、谵妄)的患者中,这表明皮质功能障碍有限,这些变化通常是可逆的。更严重的意识障碍如昏迷与EEG中出现 δ 波、三相波的泛化和更多的突发抑制模式相关,这些恶性波形表明大脑深层结构(如基底节区和间脑)的紊乱^[22]。EEG反应性缺失、 δ 波主导背景和周期性放电可能是死亡的独立预测因素,且与脓毒症患者谵妄的发生有关^[54,55]。镇静药物的使用常使ICU患者精神状态的评估出现混乱,而EEG可将镇静药物引起的脑电异常与脑病本身异常EEG相鉴别,镇静引起的典型的脑电变化是慢波和 α 波活跃^[56,57],这种模式很少见于SAE和代谢性脑病中。而SAE常见的恶性三相波、爆发抑制和脑电不活动模式不太可能是镇静的结果^[22]。但这些EEG异常都不是SAE所特有,也可发生在其他病因的脑病中。

经颅多普勒超声 TCD 可以监测脑组织血流灌注的变化,脑灌注改变是 SAE 发生的重要机制之一。TCD 可以通过监测大脑中动脉血流速度,计算脑血流指数(cerebral blood flow index,CBFi)和血管搏动指数(pulsatility index,PI),实现对脑血流量变化的无创实时监测。Pierrakos 等^[58]报道在脓毒症早期(24 h 内)TCD 可以检测到 PI 升高,这反映了脓毒症早期存在脑血管收缩,说明 TCD 可作为评价脓症患者脑血管张力和脑灌注的有效工具。他的另一项研究报道 TCD 在脓毒症早期检测到的脑血管收缩与 SAE 的临床症状有关,其中第 1 天 PI > 1.3 的临界值可以预测脓症患者发生谵妄的可能,敏感度为 95%,特异度为 88%^[59]。其他研究也证实,早期 PI 在诊断 SAE 方面有一定的价值^[60],需进一步研究动态脑血流灌注变化与 SAE 转归的关系。

治疗与预防

目前没有针对 SAE 的靶向治疗,主要是早期预防及对症治疗。SAE 早期管理包括控制感染、保护脏器功能、纠正代谢紊乱(如低血糖、高血糖、高碳酸血症、高钠血症等)^[3,61]、识别意识状态的改变等。使用近红外光谱法测定的最佳 MAP 作为目标血压能更好地保障 SAE 患者的脑灌注^[21]。目前还不清楚谵妄作为急性 SAE 的一种表现形式,是否应该使用药物,如神经安定类药物等进行治疗^[62]。如需要镇静药物来治疗躁动,应避免使用苯二氮卓类药物和阿片类药物,因为它们是 ICU^[3]急性 SAE 发生的独立危险因素。与劳拉西泮相比, α -2 受体激动剂右美托咪定在减少谵妄天数、缩短机械通气时间和降低病死率方面具有显著优势^[63]。此外,有证据表明,在脓症患者中启动他汀类药物可能降低谵妄的日常风险,而停止已进行的他汀类药物可能增加谵妄风险^[64]。非药物性治疗手段如严格的睡眠周期、认知刺激疗法、早期活动等也推荐在 ICU 患者及轻症脓症患者中实施^[13]。

针对 SAE 发病机制的脓毒症动物模型研究中,延迟褪黑素治疗可通过恢复突触连接蛋白改善 SAE 引起的认知障碍^[65]。半胱天冬酶-1(Caspase-1)抑制剂 VX765 可通过抑制神经细胞焦亡改善 SAE 症状和长期的认知功能障碍^[66]。抗 C5a 抗体的使用减少了盲肠结扎穿孔大鼠模型中血脑屏障的损伤^[16]。但目前尚缺乏相应的临床研究。

总 结

SAE 是脓毒症急性期宿主反应失调引起的一种

急性和常见并发症,常常导致脓毒症患者的长期认知障碍。SAE 的病理生理机制可能有 BBB 破坏及神经炎症、脑血流灌注改变及微循环障碍、神经递质改变及信号传递异常、线粒体功能障碍及氧化应激损伤。SAE 没有特定的症状,目前临床诊断主要依靠临床评估和排除诊断,这就要求医务人员早期筛查出脓症患者精神、意识状态的改变,并借助 CT/MRI 排除原发于中枢神经系统的疾病。血清标志物、EGG、TCD 在早期诊断、评估病情、预测预后等方面有一定的价值,但缺乏大样本、前瞻性研究。SAE 目前无特效治疗药物,针对发病机制的研究还处在动物研究阶段,早期主要是对症治疗,早期识别并积极治疗 SAE 也可改善长期认知功能障碍,非药物性治疗还需进一步研究。

参 考 文 献

- Helbing DL, Bohm L, Witte OW. Sepsis-associated encephalopathy [J]. CMAJ, 2018, 190(36): E1083.
- Annane D, Sharshar T. Cognitive decline after sepsis [J]. Lancet Respir Med, 2015, 3(1): 61-69.
- Sonneville 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.
- 冯颖, 谈鹰, 谢波, 等. TCD 在脓毒症患者脑循环监测中的应用及对其转归的预测价值 [J]. 中华急诊医学杂志, 2020, 29(8): 1087-1092.
- 辛璐, 张扬. 血清 PCT, CRP, cTnI 及 NT-pro BNP 水平与感染性休克患者病情危重程度的相关性研究 [J]. 内科急危重症杂志, 2020, 26(3): 207-211.
- Shulyatnikova T, Verkhatsky A. Astroglia in Sepsis Associated Encephalopathy [J]. Neurochem Res, 2020, 45(1): 83-99.
- 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.
- Zrzavy T, Höftberger R, Berger T, et al. Pro-inflammatory activation of microglia in the brain of patients with sepsis [J]. Neuropathol Appl Neurobiol, 2019, 45(3): 278-290.
- Andonegui G, Zelinski EL, Schubert CL, et al. Targeting inflammatory monocytes in sepsis-associated encephalopathy and long-term cognitive impairment [J]. JCI insight, 2018, 3(9): e99364.
- Reyes EP, Abarráz S, Martín A, et al. LPS-induced c-Fos activation in NTS neurons and plasmatic cortisol increases in septic rats are suppressed by bilateral carotid chemodestruction [J]. Adv Exp Med Biol, 2012, 758: 185-190.
- Sharshar T, Hopkinson NS, Orlikowski D, et al. Science review: The brain in sepsis—culprit and victim [J]. Crit Care, 2005, 9(1): 37-44.
- Mazeraud A, Bozza FA, Sharshar T. Sepsis-associated Encephalopathy Is Septic [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2018, 197(6): 698-699.
- Chung HY, Wickel J, Brunkhorst FM, et al. Sepsis-Associated Encephalopathy: From Delirium to Dementia [J]? J Clin Med, 2020, 9(3): 703.
- Heming N, Mazeraud A, Verdonk F, et al. Neuroanatomy of sepsis-associated encephalopathy [J]. Crit Care, 2017, 21(1): 65.
- Zhong J, Guo C, Hou W, et al. Effects of MFHAS1 on cognitive impairment and dendritic pathology in the hippocampus of septic rats [J]. Life Sci, 2019, 235: 116822.
- Flierl MA, Stahel PF, Rittirsch D, et al. Inhibition of complement C5a prevents breakdown of the blood-brain barrier and pituitary dysfunction in experimental sepsis [J]. Crit Care, 2009, 13(1): R12.
- Jacob A, Hack B, Chiang E, et al. C5a alters blood-brain barrier integrity in experimental lupus [J]. FASEB J, 2010, 24(6): 1682-1688.
- Pfister D, Siegemund M, Dell-Kuster S, et al. Cerebral perfusion in sepsis-associated delirium [J]. Crit Care, 2008, 12(3): R63.
- Goodson CM, Rosenblatt K, Rivera-Lara L, et al. Cerebral Blood Flow Autoregulation in Sepsis for the Intensivist: Why Its Monitoring May Be the Future of Individualized Care [J]. J Intensive Care Med, 2018, 33(2): 63-73.

- 20 Hotchkiss RS, Moldawer LL, Opal SM, et al. Sepsis and septic shock [J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2016, 2: 16045.
- 21 Rosenblatt K, Walker KA, Goodson C, et al. Cerebral Autoregulation-Guided Optimal Blood Pressure in Sepsis-Associated Encephalopathy: A Case Series [J]. *J Intensive Care Med*, 2020, 35(12): 1453-1464.
- 22 Molnar L, Fulesdi B, Nemeth N, et al. Sepsis-associated encephalopathy: A review of literature [J]. *Neurol India*, 2018, 66(2): 352-361.
- 23 Vachharajani V, Cunningham C, Yoza B, et al. Adiponectin-deficiency exaggerates sepsis-induced microvascular dysfunction in the mouse brain [J]. *Obesity (Silver Spring)*, 2012, 20(3): 498-504.
- 24 van Gool WA, van de Beek D, Eikelenboom P. Systemic infection and delirium: when cytokines and acetylcholine collide [J]. *Lancet*, 2010, 375(9716): 773-775.
- 25 Field RH, Gossen A, Cunningham C. Prior pathology in the basal forebrain cholinergic system predisposes to inflammation-induced working memory deficits: reconciling inflammatory and cholinergic hypotheses of delirium [J]. *J Neurosci*, 2012, 32(18): 6288-6294.
- 26 van Eijk MMJ, Roes KCB, Honing MLH, et al. Effect of rivastigmine as an adjunct to usual care with haloperidol on duration of delirium and mortality in critically ill patients: a multicentre, double-blind, placebo-controlled randomised trial [J]. *Lancet*, 2010, 376(9755): 1829-1837.
- 27 Pandharipande PP, Girard TD, Jackson JC, et al. Long-term cognitive impairment after critical illness [J]. *N Engl J Med*, 2013, 369(14): 1306-1316.
- 28 Hirano H, Day J, Fibiger HC. Serotonergic regulation of acetylcholine release in rat frontal cortex [J]. *J Neurochem*, 1995, 65(3): 1139-1145.
- 29 van den Boogaard M, Schoonhoven L, van Achterberg T, et al. Haloperidol prophylaxis in critically ill patients with a high risk for delirium [J]. *Crit Care*, 2013, 17(1): R9.
- 30 Pandharipande PP, Pun BT, Herr DL, et al. Effect of sedation with dexmedetomidine vs lorazepam on acute brain dysfunction in mechanically ventilated patients: the MENDS randomized controlled trial [J]. *JAMA*, 2007, 298(22): 2644-2653.
- 31 Sprung CL, Cerra FB, Freund HR, et al. Amino acid alterations and encephalopathy in the sepsis syndrome [J]. *Crit Care Med*, 1991, 19(6): 753-757.
- 32 Toklu HZ, Uysal MK, Kabasakal L, et al. The effects of riluzole on neurological, brain biochemical, and histological changes in early and late term of sepsis in rats [J]. *J Surg Res*, 2009, 152(2): 238-248.
- 33 Catarina AV, Branchini G, Bettoni L, et al. Sepsis-Associated Encephalopathy: from Pathophysiology to Progress in Experimental Studies [J]. *Mol Neurobiol*, 2021. [online ahead of print]
- 34 Nwafor DC, Brichacek AL, Mohammad AS, et al. Targeting the Blood-Brain Barrier to Prevent Sepsis-Associated Cognitive Impairment [J]. *J Cent Nerv Syst Dis*, 2019, 11: 1179573519840652.
- 35 Hubbard WJ, Bland KI, Chaudry IH. The role of the mitochondrion in trauma and shock [J]. *Shock*, 2004, 22(5): 395-402.
- 36 Bozza FA, D'Avila JC, Ritter C, et al. Bioenergetics, mitochondrial dysfunction, and oxidative stress in the pathophysiology of septic encephalopathy [J]. *Shock*, 2013, 39(Suppl 1): 10-16.
- 37 Polito A, Brouland JP, Porcher R, et al. Hyperglycaemia and apoptosis of microglial cells in human septic shock [J]. *Crit Care*, 2011, 15(3): R131.
- 38 Gu M, Mei XL, Zhao YN. Sepsis and Cerebral Dysfunction: BBB Damage, Neuroinflammation, Oxidative Stress, Apoptosis and Autophagy as Key Mediators and the Potential Therapeutic Approaches [J]. *Neurotox Res*, 2020, 39(2): 489-503.
- 39 Goffin TE, Young GB. Sepsis-associated encephalopathy [J]. *Nat Rev Neurol*, 2012, 8(10): 557-566.
- 40 Barichello T, Sayana P, Giridharan VV, et al. Long-Term Cognitive Outcomes After Sepsis: a Translational Systematic Review [J]. *Mol Neurobiol*, 2019, 56(1): 186-251.
- 41 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.
- 42 Lund-Sørensen H, Benros ME, Madsen T, et al. A Nationwide Cohort Study of the Association Between Hospitalization With Infection and Risk of Death by Suicide [J]. *JAMA Psychiatry*, 2016, 73(9): 912-919.
- 43 Gunther ML, Morandi A, Krauskopf E, et al. The association between brain volumes, delirium duration, and cognitive outcomes in intensive care unit survivors: the VISIONS cohort magnetic resonance imaging study * [J]. *Crit Care Med*, 2012, 40(7): 2022-2032.
- 44 Feng Q, Ai YH, Gong H, et al. Characterization of Sepsis and Sepsis-Associated Encephalopathy [J]. *J Intensive Care Med*, 2019, 34(11-12): 938-945.
- 45 Klawitter F, Jager M, Klinkmann G, et al. Sepsis-associated encephalopathy: A nationwide survey on diagnostic procedures and neuro-monitoring in German intensive care units [J]. *Der Anaesthetist*, 2021, 70(2): 112-120.
- 46 Chaudhry N, Duggal AK. Sepsis Associated Encephalopathy [J]. *Adv Med*, 2014, 2014: 762320.
- 47 Gusmao-Flores D, Salluh JIF, Chalhoub RA, 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.
- 48 Luetz A, Balzer F, Radtke FM, et al. Delirium, sedation and analgesia in the intensive care unit: a multinational, two-part survey among intensivists [J]. *PLoS One*, 2014, 9(11): e110935.
- 49 Nguyen DN, Spapen H, Su F, et al. Elevated serum levels of S-100beta protein and neuron-specific enolase are associated with brain injury in patients with severe sepsis and septic shock [J]. *Crit Care Med*, 2006, 34(7): 1967-1974.
- 50 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.
- 51 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.
- 52 Stubbs DJ, Yamamoto AK, Menon DK. Imaging in sepsis-associated encephalopathy--insights and opportunities [J]. *Nat Rev Neurol*, 2013, 9(10): 551-561.
- 53 Szöllösi D, Hegeü T, Veres DS, et al. Evaluation of Brain Nuclear Medicine Imaging Tracers in a Murine Model of Sepsis-Associated Encephalopathy [J]. *Mol Imaging Biol*, 2018, 20(6): 952-962.
- 54 Azabou E, Magalhaes E, Braconnier A, et al. Early Standard Electroencephalogram Abnormalities Predict Mortality in Septic Intensive Care Unit Patients [J]. *PLoS One*, 2015, 10(10): e0139969.
- 55 Nielsen RM, Urdanibia-Centelles O, Vedel-Larsen E, et al. Continuous EEG Monitoring in a Consecutive Patient Cohort with Sepsis and Delirium [J]. *Neurocrit Care*, 2020, 32(1): 121-130.
- 56 Akeju O, Pavone KJ, Westover MB, et al. A comparison of propofol- and dexmedetomidine-induced electroencephalogram dynamics using spectral and coherence analysis [J]. *Anesthesiology*, 2014, 121(5): 978-989.
- 57 Iwashyna TJ, Ely EW, Smith DM, et al. Long-term cognitive impairment and functional disability among survivors of severe sepsis [J]. *JAMA*, 2010, 304(16): 1787-1794.
- 58 Pierrakos C, Antoine A, Velissaris D, et al. Transcranial doppler assessment of cerebral perfusion in critically ill septic patients: a pilot study [J]. *Ann Intensive Care*, 2013, 3: 28.
- 59 Pierrakos C, Attou R, Decorte L, et al. Transcranial Doppler to assess sepsis-associated encephalopathy in critically ill patients [J]. *BMC Anesthesiol*, 2014, 14: 45.
- 60 艾美林, 黄立, 冯清, 等. 经颅多普勒超声在早期诊断脓毒症相关性脑病中的临床意义 [J]. *中华内科杂志*, 2019, 58(11): 814-818.
- 61 袁振华, 戴洪涛. 血清降钙素原、乳酸指导脓毒性休克集束化治疗的作用 [J]. *内科急危重症杂志*, 2020, 26(4): 340-341, 343.
- 62 Girard TD, Thompson JL, Pandharipande PP, et al. Clinical phenotypes of delirium during critical illness and severity of subsequent long-term cognitive impairment: a prospective cohort study [J]. *Lancet Respir Med*, 2018, 6(3): 213-222.
- 63 Pandharipande PP, Sanders RD, Girard TD, et al. Effect of dexmedetomidine versus lorazepam on outcome in patients with sepsis: an a priori-designed analysis of the MENDS randomized controlled trial [J]. *Crit Care*, 2010, 14(2): R38.
- 64 Lee CC, Lee MTG, Hsu TC, et al. A Population-Based Cohort Study on the Drug-Specific Effect of Statins on Sepsis Outcome [J]. *Chest*, 2018, 153(4): 805-815.
- 65 Ji MH, Xia DG, Zhu LY, et al. Short- and Long-Term Protective Effects of Melatonin in a Mouse Model of Sepsis-Associated Encephalopathy [J]. *Inflammation*, 2018, 41(2): 515-529.
- 66 Xu XE, Liu L, Wang YC, et al. Caspase-1 inhibitor exerts brain-protective effects against sepsis-associated encephalopathy and cognitive impairments in a mouse model of sepsis [J]. *Brain Behav Immun*, 2019, 80: 859-870.