

Research on the Mechanism of Occurrence and Development of Sepsis Related Encephalopathy

Ziyu E Jian Yu

Affiliated Hospital of Chengde Medical College, Chengde, Hebei, 067000, China

Abstract

In the work of acute and critical illness, sepsis is a high mortality disease we often encounter, but the treatment of sepsis is still limited to symptomatic and supportive treatment, which also leads to a high mortality rate of sepsis and becomes one of the important diseases that seriously threaten human life and health. Sepsis is defined as life-threatening organ dysfunction caused by dysregulation of the body's abnormal response to infection, and sepsis refers to a general term for a series of organ dysfunctions. As the central nervous system of the human body, brain dysfunction often occurs in the early stage of sepsis, known as sepsis-associated encephalopathy, but the clear mechanism of occurrence and development is not clear. This review focuses on the mechanisms involved in the development of sepsis-associated encephalopathy and provides new ideas for the treatment of sepsis.

Keywords

sepsis; sepsis-associated encephalopathy; pyroptosis; apoptosis

关于脓毒症相关性脑病发生发展机制的研究

鄂子玉 于健

承德医学院附属医院急诊医学科, 中国·河北承德 067000

摘要

在急危重症的工作当中, 脓毒症是我们常常碰到的高死亡率疾病, 然而对于脓毒症的治疗手段目前仍局限于对症支持治疗, 这也导致脓毒症的死亡率居高不下, 成为严重威胁人类生命健康的重要疾病之一。脓毒症的定义为机体对感染的异常反应失调所引起的危及生命的器官功能障碍, 脓毒症是指一系列器官功能障碍的总称。大脑作为人体的中枢神经, 在脓毒症早期经常发生脑功能障碍, 称为脓毒症相关性脑病, 但是明确的发生发展机制尚不明确。论文主要综述脓毒症相关性脑病发生发展的相关机制, 为脓毒症的治疗提供新的思路。

关键词

脓毒症; 脓毒症相关性脑病; 细胞焦亡; 凋亡

1 引言

脓毒症 (sepsis) 3.0 的定义是机体对感染的异常反应失调引起的危及生命的器官功能障碍^[1], 其发生发展主要包含了极其复杂且矛盾的促炎与抗炎过程, 随着病情的发展, 脓毒症患者常常发生脓毒症相关器官功能障碍。并且, 在脓毒症发展初期阶段经常发生急性脑功能障碍, 其病理生理特征是在没有中枢神经系统感染的情况下出现各种临床或实验室异常, 如脑解剖结构异常、出血或栓塞, 并具有意识改变, 从谵妄到昏迷, 癫痫发作或局灶性神经症状等长期损害, 这种综合征被称为脓毒症相关性脑病 (sepsis-associated

encephalopathy, SAE)^[2-4]。研究表明, 脓毒症患者出现中枢神经系统并发症早于其他脏器功能障碍, 并且脓毒症脑损伤的严重程度与脓毒症患者死亡率成正相关, 明显提高了脓毒症患者的死亡率^[5,6]。但是目前其明确的机制尚不明确, 相关研究表明, SAE 的发生可能与脑灌注不足、组织细胞损伤和代谢障碍、中枢炎性体的过度激活等有关^[7]。然而, 目前对于脓毒症及相关器官功能障碍的治疗仍以积极液体复苏、抗感染等为主的对症支持治疗, 但是这些非特异性治疗并不能降低脓毒症患者的高死亡率。因此, 了解脓毒症脑损伤的发生发展机制至关重要。同时, 明确脓毒症相关性脑病的发生发展机制可以进一步提高脓毒症患者的治愈率, 为治疗脓毒症提供新的治疗方案。下面将从脓毒症相关性脑病的病理生理机制来阐述。

【作者简介】鄂子玉 (1999-), 男, 中国黑龙江牡丹江人, 在读硕士, 从事脓毒症、急危重症研究。

【通讯作者】于健 (1969-), 男, 中国河北承德人, 硕士, 主任医师, 从事脓毒症、心血管疾病、急危重症研究。

2 SAE 的病理生理机制

2.1 线粒体功能障碍

线粒体是真核生物特有的供能与代谢中心，是产生活性氧的主要部位，对抵挡感染至关重要。研究表明，神经细胞是人体中最依赖氧供的细胞，在神经递质再摄取、抗氧化防御和能量底物传递方面星形胶质细胞和神经细胞之间具有很强的代谢合作，而这些过程都必须有能量代谢来提供能量^[8]。然而当病原体侵犯机体后，破坏线粒体网络稳态，使线粒体呼吸链受损、线粒体结构改变、ETC复合物IV，或者发生细胞色素c氧化酶的可逆抑制，以及线粒体脱氢酶和腺嘌呤核苷酸转运蛋白的氧化抑制，以及细胞色素含量降低和呼吸解偶联，进而导致线粒体功能障碍，增加线粒体内膜的通透性，导致质子暴露和线粒体膜电位的遗失，从而加剧氧化应激、细胞Ca²⁺稳态失调，促进神经细胞凋亡和死亡^[9]。

2.2 血脑屏障障碍

血脑屏障是中枢神经系统和循环系统之间的屏障，由不同类型的细胞组成，包括内皮细胞（ECs）、周细胞、星形胶质细胞、小胶质细胞，邻近内皮细胞之间的紧密连接（TJ）能够阻止有害物质进入脑组织，保持脑组织内环境基本稳定^[7]。然而脓毒症的一个特征性改变就是血管通透性增加和水肿形成，但其对血脑屏障的影响也同样不容忽视。根据研究结果，血脑屏障受损可能是由于Toll样受体4/核因子-κB基因结合（TLR4/NF-κB）通路所引发的。当脓毒症出现时，会产生诸如组蛋白之类的物质来触发TLR4/NF-κB途径，从而影响TJ的结构及功能。此外，通过诱导活性氧（reactive oxygen species, ROS）使ECs的氧化和抗氧化反应失衡，最终损害TJ，导致血脑屏障障碍。此外，星形胶质细胞可表达血管内皮生长因子A（VEGF-A），进而激活eNOS，促进一氧化氮（NO）生成，进一步导致血脑屏障障碍。破坏血脑屏障会打乱中枢神经系统的内部稳定性，各种有毒物质可以直接对中枢神经系统造成伤害，导致神经炎症级联反应，进而加速脓毒症相关的脑病的发生^[10]。

2.3 神经递质紊乱

根据已有的研究结果显示，当发生脓毒症时，血脑屏障渗透性增强，从而导致氨基酸代谢过程中的关键步骤，例如苯丙氨酸、酪氨酸及色氨酸的生物合成，苯丙氨酸代谢和组氨酸代谢的发生显著变化^[11]。此外，原本无法穿过血脑屏障的假性神经递质前体，比如色氨酸和酪氨酸等，也能够顺利地穿越该屏障并抵达大脑组织内部，进而产生大量假性神经递质^[12]。然而神经突触间隙中的假性神经递质可干扰神经细胞的正常功能，导致神经细胞凋亡，进而促进脓毒症相关性脑病的发生^[13]。

2.4 氧化应激与补体系统

氧化应激是脑组织具有的独特特性。在脓毒症发生时，脑组织耗氧量增高，且抗氧化防御水平较低^[14]，更容易受到氧化损伤。据研究发现，脓毒症期间，大脑内的内皮细胞

中的iNOS与NO含量会大幅度提升，这会导致诸如肿瘤坏死因子-α（TNF-α）、IL-6及IL-1β等炎症物质的大量释放，进而引发组织细胞损伤和脏器多功能障碍。此外，补体系统是天然免疫力体系的关键构成之一，它也在维护大脑内环境稳态中发挥着重要作用。然而，在脓毒症出现的时候，补体系统的C5a和C3浓度升高，从而破坏血脑屏障，同时也会激发一些炎症介质，造成水肿现象和中性粒细胞浸润，最终加剧了脑功能障碍的发生^[10]。

2.5 神经元凋亡和焦亡

在脓毒症发生时，炎症体通过受损的血脑屏障过度刺激神经元，导致神经元受损，进而出现神经元凋亡。细胞焦亡是一种程序性细胞死亡模式，需要半胱氨酸-天冬氨酸蛋白酶（caspase）激活。细胞焦亡的特征包括细胞膜产生微孔、细胞肿胀破裂、释放细胞内物质和炎症因子，从而促进免疫反应和细胞死亡。当多种病原体及其产生的毒素侵犯宿主后，被细胞模式识别受体识别，诱发炎症介质激活和释放，继而可诱导细胞焦亡^[15]。焦亡可以通过不同的途径发生，其中典型途径由caspase-1介导，非典型途径由caspase-4/5/11介导。在典型途径中，细胞内PRRs识别刺激并激活caspase-1，导致炎症因子IL-1β和IL-18成熟和释放^[16]。在非典型途径中，肝细胞内的HMGB-1可通过血管内皮细胞和巨噬细胞上的糖基化终产物受体（receptor for advanced glycation end products, RAGE）促进LPS转运至细胞质，激活caspase-11，形成GSDMD通道^[17]。同时，活化的caspase-11可通过pannexin-1/P2X7/NLRP3途径促进IL-1β和IL-18的分泌^[18]。最终直接导致细胞破坏，甚至发生炎症级联反应。

3 SAE 的治疗与预防

目前，针对脓毒症的治疗仍没有特异的治疗方案。然而，相关研究表明，早期识别脓毒症以及早期给予集束化治疗可以降低脓症患者死亡率。同时，对于脓毒症相关性脑病的诊治在临床工作中尚无特效的治疗办法，主要治疗仍局限于积极液体复苏、抗生素的应用、纠正电解质紊乱、预防多脏器功能衰竭以及避免使用神经毒性药物等^[19]。并且寻找感染灶、明确病原菌、控制感染是降低脓毒症及多脏器功能障碍死亡率及改善患者预后的关键措施。在ICU综合治疗脓毒症的过程中，相关研究表明镇痛镇静药物的使用可以降低脓症患者急性脑功能障碍的发生率，如在Pandharipande^[20]等的研究中表明，右美托咪啶的应用相对于劳拉西泮可以显著降低脓症患者谵妄发生率，从而降低脓症患者急性脑损伤的发生。在董艳^[6]等的实验中，表明大黄素的使用可以减轻大鼠脓毒症急性脑损伤。在隋大鸣^[21]的研究中表明白藜芦醇可以抑制小鼠SAE的神经元凋亡与炎症介质的释放，从而减轻小鼠SAE症状，改善预后。研究表明，caspase-1抑制剂氢氯噻嗪可以显著降低细胞焦亡相关

蛋白的表达、减少神经元凋亡以及保护血脑屏障功能不被破坏,从而改善大鼠的神经功能,减轻大鼠脑组织损伤^[22-23]。然而,目前大多数研究依旧局限于动物实验,对于脓毒症相关性脑病的临床试验仍需要进一步研究。

4 结语与展望

脓毒症所致脓毒症相关性脑病发病机制非常复杂,其中涉及多种细胞和组织功能障碍,如本文所述,有多种发生发展机制参与脓毒症相关性脑病的发生。但是目前大多数实验仅限制于动物和细胞模型中,尚未进入临床试验中。进一步研究脓毒症相关性脑病的发病机制、相关信号通路的表达及其之间联系,对于脓毒症相关性脑病的识别和处理有着关键性的影响,同时也能为我们治疗脓毒症带来全新的治疗思路,也为进一步研究脓毒症所引起的多器官功能障碍提供新的理论基础和指导方向。

参考文献

- [1] Singer M, Deutschman S C, Seymour W C, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3)[J]. *JAMA*, 2016,315(8):801-810.
- [2] Koji H, Nicolas G, Fuhong S, et al. Clinical neurophysiological assessment of sepsis-associated brain dysfunction: a systematic review[J]. *Critical care (London, England)*, 2014,18(6):674.
- [3] L E S, M C C, Tatiana B, et al. The septic brain[J]. *Neurochemical research*, 2008,33(11):2171-2177.
- [4] Sieh J D, Siqi L, Lili L, et al. Effects of hydrogen-rich saline in neuroinflammation and mitochondrial dysfunction in rat model of sepsis-associated encephalopathy[J]. *Journal of Translational Medicine*, 2022,20(1):546.
- [5] Pytel P, Alexander J J. Pathogenesis of septic encephalopathy[J]. *Curr Opin Neurol*, 2009,22(3):283-287.
- [6] 董艳,刘刚,张力,等. 大黄素对脓毒症小鼠急性脑损伤的神经保护作用[J]. *解放军医学杂志*, 2019,44(1):13-19.
- [7] Qingzeng G, Sorrentino M H. Sepsis-Associated Encephalopathy and Blood-Brain Barrier Dysfunction[J]. *Inflammation*, 2021,44(6):1-9.
- [8] 朱丹丹,于健,陆莹莹. 脓毒症相关性脑病的发病机制和潜在脑损伤标志物[J]. *实用休克杂志(中英文)*, 2019,3(3):171-175.
- [9] A F B, C J D, Cristiane R, et al. Bioenergetics, mitochondrial dysfunction, and oxidative stress in the pathophysiology of septic encephalopathy[J]. *Shock (Augusta, Ga.)*, 2013,39 Suppl 1(7 Suppl 1):10-16.
- [10] Shangwen P, Zheng L, Rui W, et al. Sepsis-Induced Brain Dysfunction: Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment[J]. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2022,20221328729.
- [11] Integrative analysis of metabolomics and proteomics reveals amino acid metabolism disorder in sepsis[J]. *Journal of Translational Medicine*, 2022, 20(1):1-15.
- [12] 李志强,周艺蕉,杨春燕. 脓毒症脑病发病机制的研究进展[J]. *医学综述*, 2021,27(19):3791-3795.
- [13] 李文玉,杨洪娜,方巍,等. 脓毒症相关性脑病的研究进展[J]. *山东第一医科大学(山东省医学科学院)学报*, 2023,44(9):707-711.
- [14] Santiago S P A, Chaves A E, Oliveira F M, et al. Reactive oxygen species generation is modulated by mitochondrial kinases: Correlation with mitochondrial antioxidant peroxidases in rat tissues[J]. *Biochimie*, 2008,90(10):1566-1577.
- [15] 王诚,王昌理,薄禄龙,等. 脓毒症时细胞焦亡的分子机制及研究进展[J]. *实用休克杂志(中英文)*, 2019,3(4):232-235.
- [16] Xiangtao Z, Weiwei C, Fangchen G, et al. The Role and Mechanism of Pyroptosis and Potential Therapeutic Targets in Sepsis: A Review[J]. *Frontiers in Immunology*, 2021,12711939.
- [17] Daolin T, Haichao W, R. T B, et al. Emerging mechanisms of immunocoagulation in sepsis and septic shock[J]. *Trends in Immunology*, 2021,42(6):508-522.
- [18] Yang D, He Y, Muñoz-Planillo R, et al. Caspase-11 Requires the Pannexin-1 Channel and the Purinergic P2X7 Pore to Mediate Pyroptosis and Endotoxic Shock[J]. *Immunity*, 2015,43(5):923-932.
- [19] Romain S, Etienne M D, Julien P, et al. Potentially modifiable factors contributing to sepsis-associated encephalopathy[J]. *Intensive care medicine*, 2017,43(8):1075-1084.
- [20] PPP, DRS, DTG, 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]. *Critical care (London, England)*, 2010,14(2):R38.
- [21] 隋大鸣. 白藜芦醇对脓毒症相关性脑病小鼠海马的保护作用[D]. 上海:第二军医大学, 2015.
- [22] 刘玲玲. 氢气对脓毒症小鼠脑损伤的保护作用及其相关机制[D]. 天津:天津医科大学, 2015.
- [23] Xu X, Liu L, Wang Y, et al. Caspase-1 inhibitor exerts brain-protective effects against sepsis-associated encephalopathy and cognitive impairments in a mouse model of sepsis[J]. *Brain Behavior and Immunity*, 2019,80859-80870.