

脓毒症脑病患者氧化应激水平及与病情转归的关系

张 聪, 王 鑫*

承德医学院研究生院, 河北 承德

收稿日期: 2025年5月27日; 录用日期: 2025年6月19日; 发布日期: 2025年6月30日

摘 要

目的: 探究血清氧化应激水平在脓毒症相关性脑病中脑组织损伤的关系及意义。方法: 选取邯郸市中心医院EICU 2022年12月~2023年12月诊断为脓毒症且资料完整的患者106例, 其中发生脓毒症相关性脑病40例, 未发生脑病66例。入院后均对患者进行APACHE II评分、SOFA评分。检测患者入院时血清氧化应激因子: 超氧化物歧化酶(Superoxide Dismutase, SOD)、丙二醛(Malondialdehyde, MDA)、脑损伤标志物: S100钙结合蛋白 β (S100 calcium-binding protein β , S100 β)、神经元特异性烯醇化酶(Neuron-Specific Enolase, NSE)。分析SAE组血清氧化应激因子(SOD, MDA)、脑损伤标志物(S100 β , NSE)之间的相关性。结果: SAE组患者APACHE II评分、SOFA评分、死亡率均明显高于脓毒症未出现脑病组患者, 差异有统计学意义($P < 0.05$); SAE组血清MDA及脑损伤标志物(S100 β , NSE)水平较脓毒症未出现脑病组显著升高, 差异有统计学意义($P < 0.05$), SOD水平明显下降, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。ROC曲线结果显示: 血清SOD、MDA、NSE及S100 β 的ROC曲线下面积(AUC)分别是 0.814 ± 0.049 、 0.747 ± 0.053 、 0.818 ± 0.043 、 0.821 ± 0.044 , 其中最佳截断值分别是93.19 U/ml (敏感度80.0%, 特异性65%)、15.270 nmol/mL (敏感度77.5%, 特异性65%)、13.245 ng/ml (敏感度82.5%, 特异性77.5%)及0.227 ng/ml (敏感度85.0%, 特异性70%)。结论: 脓毒症脑病患者的氧化应激水平更高, 且SOD、MDA、S100 β 、NSE在早期诊断脓毒症脑病上具有一定的价值, 更好地指导临床治疗。

关键词

脓毒症相关性脑病, 氧化应激, 脑组织损伤, 神经元特异性烯醇化酶, S100钙结合蛋白 β

The Relationship between Levels of Oxidative Stress and Disease Regression in Patients with Septic Encephalopathy

Cong Zhang, Xin Wang*

Graduate School of Chengde Medical University, Chengde Hebei

*通讯作者。

文章引用: 张聪, 王鑫. 脓毒症脑病患者氧化应激水平及与病情转归的关系[J]. 临床医学进展, 2025, 15(6): 1789-1794.
DOI: 10.12677/acm.2025.1561915

Abstract

Objective: To investigate the relationship and significance of serum oxidative stress level in brain tissue injury in sepsis-associated encephalopathy. **Methods:** 106 patients diagnosed with sepsis with complete data from December 2022 to December 2023 in the EICU of Handan Central Hospital were selected, among which 40 cases of sepsis-associated encephalopathy and 66 cases of no encephalopathy occurred. APACHE II score and SOFA score were obtained on admission in all patients. Serum oxidative stress factors: Superoxide dismutase (SOD), malondialdehyde (MDA), markers of brain damage: S100 calcium-binding protein β (S100 β), neuron-specific enolase (NSE) were measured. The correlation between serum oxidative stress factors (SOD, MDA) and brain damage markers (S100 β , NSE) in the SAE group was analysed. **Results:** The APACHE II score, SOFA score and mortality rate of patients in the SAE group were significantly higher than those in the sepsis without encephalopathy group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The levels of serum MDA and brain damage markers (S100 β and NSE) in the SAE group were significantly higher than those in the sepsis without encephalopathy group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$), and the level of SOD was significantly lower, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The ROC curve results showed that the area under the ROC curve (AUC) of serum SOD, MDA, NSE and S100 β were 0.814 ± 0.049 , 0.747 ± 0.053 , 0.818 ± 0.043 , 0.821 ± 0.044 , respectively, with the optimal cut-off values of 93.19 U/ml (sensitivity 80.0%, specificity 65%), 15.270 nmol/mL (sensitivity 77.5%, specificity 65%), 13.245 ng/ml (sensitivity 82.5%, specificity 77.5%) and 0.227 ng/ml (sensitivity 85.0%, specificity 70%). **Conclusion:** Patients with septic encephalopathy have higher levels of oxidative stress and SOD, MDA, S100 β and NSE are valuable in early diagnosis of septic encephalopathy to better guide clinical management.

Keywords

Sepsis-Associated Encephalopathy, Oxidative Stress, Brain Tissue Damage, Neuron-Specific Enolase, S100 Calcium-Binding Protein β

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

脓毒症相关性脑病(sepsis-associated encephalopathy, SAE)是脓毒症导致的弥漫性中枢神经系统功能障碍,临床表现从轻度的意识障碍到昏迷[1]。SAE患者病情危重,根据目前的报道显示,SAE的死亡率从30%~70%不等,少数报道死亡率更高[2]-[4]。SAE作为脓毒症的一种重要并发症,迄今为止,仍缺乏统一的诊断标准,导致SAE的误诊和漏诊率高。其作用机制复杂,目前较为认可的作用机制包括[5][6]:神经炎症和小胶质细胞激活、血脑屏障破坏、线粒体功能障碍和氧化应激等。本文通过选取一些可被监测的与氧化应激相关的指标反映氧化应激的水平。SOD是体内重要的抗氧化酶,可以将超氧阴离子转化生成过氧化氢,过氧化氢在相应酶催化下生成水和氧气,从而降低体内活性氧[7]。MDA是血小板、内皮细胞等产生,参与脂质过氧化过程,可以反应机体氧化应激过程[8]。本文旨在通过分析SAE患者的氧化应激因子水平,为临床早期诊断提供一定帮助。

2. 资料与方法

2.1. 资料选取

选取 2022.01~2023.12 我院 EICU 收治的脓毒症患者 80 例, 其中出现脓毒症相关性脑病患者 40 例, 未出现脑病者 40 例。SAE 组中女性 23 例, 男性 17 例, 年龄 30~75 岁, 平均年龄(63.33 ± 9.73)岁, 其中腹腔感染 10 例, 泌尿系感染 9 例, 肺部感染 8 例, 胆系感染 8 例, 肠道感染 5 例, APACHE II 评分 13~23 分, 平均(18.95 ± 2.69 分)。非 SAE 组女性 20 例, 男性 20 例, 年龄 32~78 岁, 平均年龄(63.15 ± 11.93)岁, 其中腹腔感染 9 例, 泌尿系感染 11 例, 肺部感染 6 例, 胆系感染 4 例, APACHE II 评分 7~17 分, 平均(11.63 ± 2.73 分)。经检验, 两组患者性别及年龄之间无统计学意义($P > 0.1$)。

2.2. 纳入与排除标准

纳入标准: (1) 脓毒症诊断标准均按照 2016 年美国重症医学会(SCCM)与欧洲重症医学会(ESICM)联合发布的脓毒症 3.0 定义及诊断标准[9]。(2) 由 Magiorakos AP 等人提出采用 ICU 意识模糊评估法作为 SAE 的诊断标准(3)存在精神错乱、定向力障碍、记忆力减退和昏迷等神经系统症状。

排除标准: (1) 年龄小于 18 岁; (2) 合并中枢神经系统感染及脑血管疾病; (3) 心肺复苏术后或严重的颅脑创伤; (4) 服用农药或影响神经系统的药物; (5) 合并严重肝肾肾功能不全、低血压、低血糖; (6) 妊娠或哺乳期。

2.3. 研究方法

对诊断明确的脓毒症患者进行 APACHE II 评分、SOFA 评分, 治疗前均抽取静脉血, 若 8 小时内无法送检, 则以 8℃ 冷藏, 常温下立即送检。SOD 应用西门子全自动生化分析仪 ADVIA2400, 采用比色法测定; MDA 测量应用试剂盒购自南京建成生物工程研究所, 测定方法应用硫代巴比妥酸法; S100 应用免疫定量分析仪, 采用免疫层析法测定; NSE 应用 MAGWMI 4000plus 仪器, 采用化学发光法测定。

2.4. 统计学方法

采用 SPSS 26.0 整理收集完成的数据, 计量资料使用 Kolmogorov-Smirnov 非参数假设检验进行正态分布检验, 符合正态分布表示为均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$), 不符合者表示为中位数(四分位数), 组间比较使用独立样本 t 检验。计数资料采用构成比率描述, 组间比较采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ (双侧)表示差异有统计学意义。采用 Pearson 相关分析血清脑损伤指标(NSE, S100 β)、超氧化物歧化酶(SOD)、一氧化氮(NO)水平与预后的关系, 以 $P < 0.05$ 表示数据差异有统计学意义。

3. 结果

3.1. 一般临床资料

SAE 组较脓毒症未出现脑病组患者年龄、性别经检验在统计学上无统计学意义($P > 0.1$), APACHE II 评分、SOFA 评分、死亡率均明显高于脓毒症未出现脑病组患者, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

3.2. 血清氧化应激指标 SOD、MDA 水平比较

两组患者均表现出不同程度的氧化应激水平, SOD 水平均低于正常水平, MDA 均高于正常水平。SAE 组 SOD 水平较非 SAE 组水平显著降低, 差异具有统计学意义($P < 0.05$); SAE 组 MDA 水平较非 SAE 组水平明显升高, 差异具有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

Table 1. General condition of patients in both groups
表 1. 两组患者一般情况

组别	例数	男/女	平均年龄(岁)	APACHE II 评分(分)	SOFA 评分(分)	28 d 死亡(例)
SAE 组	40	17/23	63.33 ± 9.72	18.95 ± 2.69	11.28 ± 1.91	19
非 SAE 组	40	20/20	63.15 ± 11.93	11.63 ± 2.73	7.98 ± 1.98	13
P		0.501	0.785	0.012	0.022	0.025

注: SAE 为脓毒症相关性脑病; 非 SAE 组为脓毒症未出现脑病; APACHE II 为急性生理与慢性健康状况评分 II; SOFA 为序贯器官衰竭评估。

Table 2. Comparison of SOD and MDA between the two groups
表 2. 两组患者 SOD、MDA 比较

项目	SAE 组(n = 40)	非 SAE 组(n = 40)	t	P
SOD (U/ml)	88.60 ± 7.09	96.80 ± 6.97	-5.164	0.041
MDA (nmol/mL)	15.70 ± 5.05	14.26 ± 1.27	3.987	0.036

注: SAE 为脓毒症相关性脑病; 非 SAE 组为脓毒症未出现脑病; SOD 为超氧化物歧化酶; MDA 为丙二醛。

3.3. 血清脑组织损伤指标 NSE、S100 水平比较

两组患者均产生不同程度的脑损伤, NSE、S100 水平均高于正常值。SAE 组 NSE、S100 水平明显高于非 SAE 组, 差异具有统计学意义($P < 0.05$)。见表 3。

Table 3. Comparison of NSE and S100 between the two groups
表 3. 两组患者 NSE、S100 比较

项目	SAE 组(n = 40)	非 SAE 组(n = 40)	t	P
NSE (ng/ml)	14.29 ± 2.12	11.14 ± 2.85	4.821	0.026
S100 (ng/ml)	0.243 ± 0.033	0.203 ± 0.025	24.166	0.008

注: SAE 为脓毒症相关性脑病; 非 SAE 组为脓毒症未出现脑病; NSE 为神经元特异性烯醇化酶; S100 为中枢神经特异蛋白。

3.4. ROC 曲线分析

使用 ROC 曲线分析建立血清 MDA、NSE 及 S100 对早期指导诊断脓毒症相关性脑病的预测模型。结果显示, 血清 SOD、MDA、NSE 及 S100 的 ROC 曲线下面积(AUC)分别是 0.814 ± 0.049 、 0.747 ± 0.053 、 0.818 ± 0.043 、 0.821 ± 0.044 , 其中最佳截断值分别是 93.19 U/ml (敏感度 80.0%, 特异性 65%)、15.270 nmol/mL (敏感度 77.5%, 特异性 65%)、13.245 ng/ml (敏感度 82.5%, 特异性 77.5%)及 0.227 ng/ml (敏感度 85.0%, 特异性 70%)。见表 4。

Table 4. Predictive value of serum MDA, NSE and S100 for early guidance in the diagnosis of sepsis-related encephalopathy
表 4. 血清 MDA、NSE 及 S100 对早期指导诊断脓毒症相关性脑病的预测价值

指标	AUC	S_x	P 值	95% CI	最佳截断值	敏感性%	特异性%
SOD	0.814	0.050	<0.01	0.717~0.910	93.19	80	65
MDA	0.747	0.053	<0.01	0.643~0.851	15.270	77.5	65
NSE	0.818	0.043	<0.01	0.732~0.903	13.245	82.5	77.5
S100	0.821	0.044	<0.01	0.734~0.908	0.227	85.0	70

注: MDA 为丙二醛, NSE 为神经元特异性烯醇化酶; S100 为中枢神经特异蛋白, AUC 为受试者工作特征曲线下面积, 95% CI 为 95%可信区间。

4. 讨论

SAE 是感染引起全身炎症反应综合征, 从而导致脑功能障碍。SAE 是脓毒症一种严重并发症, 其治疗时长、住院花费、死亡风险较高。迄今为止, SAE 缺乏系统的诊断标准和规范化治疗。因此, 早期识别诊断 SAE 对降低 SAE 的发生与死亡尤为重要。氧化应激是目前较为认可的发病机制之一, 在脓毒症发生后早期即可出现。

APACHE II 评分和 SOFA 评分是判断病情严重程度常使用的评分, 评分越高提示病情越重, 并且在判断疾病预后方面也有重要价值[10][11]。对两组患者一般资料比较后, 本研究发现 SAE 组患者 APACHE II 评分和 SOFA 评分更高, 提示 SAE 组病情更加危重, 并且 APACHE II 评分目前也被用作反映脓毒症并发 SAE 的危险因素, 本研究与此相符合。研究显示脓症患者死亡率可高达 46.7%, 脓症患者中 SAE 的发病率高达 30%~70%, 病死率甚至可以达到 50%。本研究结果显示两组患者死亡率, SAE 组死亡率 47.5%, 非 SAE 组死亡率 32.5%, 存在显著差异, 且结果与研究数据相符合。

SAE 是脓毒症后引起脑损伤的并发症, S100 β 存在于神经胶质细胞中, 在细胞能量代谢、促进神经细胞生长修复过程中发挥重要作用。有研究显示, 在神经损伤后, S100 β 被大量释放, 使循环中 S100 β 含量升高, 且其水平与脑损伤程度呈相关性[12]。NSE 存在于神经内分泌细胞和神经元中, 与脑损伤存在相关性, 与脑损伤严重程度呈正相关[13]。S100 β 和 NSE 目前与脑损伤密切相关, 目前也常被用作脑损伤相关疾病的诊断, 除了可以反映脑损伤严重程度, 对预后也有一定研究价值。在 SAE 早期诊断的指标中, S100 β 和 NSE 也常常被提到。本研究显示两组患者脑损伤指标存在显著差异, SAE 组明显高于非 SAE 组, 提示 SAE 患者伴随脑实质损伤, 对用作 SAE 的诊断有帮助意义。

关于氧化应激途径[14], 过程如下: 机体在感染后, 影响线粒体功能, 使氧气和电子泄露产生的电子生成超氧阴离子, 此外氧化黄嘌呤和内质网氧化过程中也可以产生活性氧。在机体活性氧产生过多后, 抗氧化酶激活, 催化转化活性氧后分解, 从而降低活性氧水平。目前氧化应激的发病机制较为认可, 超氧化物歧化酶和丙二醛参与氧化应激过程中, 目前常常被用作反映氧化应激的细胞因子[15][16]。收集比较两组患者的氧化应激因子, 本研究显示 SAE 患者氧化应激因子水平明显存在差异, SOD 水平显著低于非 SAE 组, MDA 水平显著高于非 SAE 组。可能原因为: 活性氧产生过多, 无法及时被清除后, 会加重组织脏器损伤, 其中当引起组织脏器明显损伤时, 可能需要更多的活性氧物质, 此时调节体内氧化应激水平的抗氧化酶还未及时发挥作用。

根据 SOD、MDA、S100 β 、NSE 的特异性与敏感性判断, 其敏感性相对较高, 疾病发生时往往会出现变化, 但其特异性不高, 作为脓毒症并发 SAE 的预测指标, 为早期诊断提供了一定帮助。

综上所述, 脓症患者并发 SAE 时, SOD、MDA、S100 β 、NSE 都会存在变化, 为早期诊断提供一定的帮助, 且并发 SAE 后患者往往伴随更高的死亡率。SAE 的发病率高, 死亡率高, 预后差, 发病机制多种, 本研究仅探讨了氧化应激在发病过程中的变化, 仍需要进一步深入研究。目前 SAE 已逐渐引起众多学者的重视, 最新的研究仍未有明确的诊断与系统的治疗方案, 早期诊断、治疗会提供较大的益处, 改善患者的生活质量。

参考文献

- [1] Mazeraud, A., Righy, C., Bouchereau, E., Benghanem, S., Bozza, F.A. and Sharshar, T. (2020) Septic-Associated Encephalopathy: A Comprehensive Review. *Neurotherapeutics*, 17, 392-403. <https://doi.org/10.1007/s13311-020-00862-1>
- [2] Sonnevile, R., de Montmollin, E., Poujade, J., Garrouste-Orgeas, M., Souweine, B., Darmon, M., et al. (2017) Potentially Modifiable Factors Contributing to Sepsis-Associated Encephalopathy. *Intensive Care Medicine*, 43, 1075-1084. <https://doi.org/10.1007/s00134-017-4807-z>
- [3] Lu, X., Qin, M., Walline, J.H., Gao, Y., Yu, S., Ge, Z., et al. (2023) Clinical Phenotypes of Sepsis-Associated

- Encephalopathy: A Retrospective Cohort Study. *Shock*, **59**, 583-590. <https://doi.org/10.1097/shk.0000000000002092>
- [4] Rudd, K.E., Johnson, S.C., Agesa, K.M., Shackelford, K.A., Tsoi, D., Kievlan, D.R., *et al.* (2020) Global, Regional, and National Sepsis Incidence and Mortality, 1990-2017: Analysis for the Global Burden of Disease Study. *The Lancet*, **395**, 200-211. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(19\)32989-7](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(19)32989-7)
- [5] Heming, N., Mazeraud, A., Verdonk, F., Bozza, F.A., Chrétien, F. and Sharshar, T. (2017) Neuroanatomy of Sepsis-Associated Encephalopathy. *Critical Care*, **21**, Article No. 65. <https://doi.org/10.1186/s13054-017-1643-z>
- [6] 王旭, 曲艳平, 贺文廷, 等. 脓毒症相关性脑病发病机制的研究进展[J]. 中国医药导报, 2024, 21(5): 53-56.
- [7] Wang, Q., Ding, F., Zhu, N., Li, H., He, P. and Fang, Y. (2003) Determination of Hydroxyl Radical by Capillary Zone Electrophoresis with Amperometric Detection. *Journal of Chromatography A*, **1016**, 123-128. [https://doi.org/10.1016/s0021-9673\(03\)01294-9](https://doi.org/10.1016/s0021-9673(03)01294-9)
- [8] Andreasová, T., Vránová, J., Vondráková, D., Sedláčková, L., Zákostelská, Z.J., Neužil, P., *et al.* (2020) Role of Biomarkers of Cardiac Remodeling, Myofibrosis, and Inflammation in Assessment of Disease Severity in Euvolemic Patients with Chronic Stable Heart Failure. *Journal of International Medical Research*, **48**, 1-12. <https://doi.org/10.1177/0300060520947869>
- [9] Singer, M., Deutschman, C.S., Seymour, C.W., Shankar-Hari, M., Annane, D., Bauer, M., *et al.* (2016) The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*, **315**, 801-810. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.0287>
- [10] 王小平. APACHEIII、SAPSII与 APACHEII评分系统对急诊内科危重患者病情评估的临床意义[J]. 中外医学研究, 2015, 13(31): 133-134.
- [11] 王淑, 聂明, 刘建敏. SOFA 评分联合血清 IL-6、CRP 及乳酸对重症肺炎 28 d 预后的预测效能[J]. 辽宁医学杂志, 2024, 38(6): 12-15.
- [12] Holla, F.K., Postma, T.J., Blankenstein, M.A., van Mierlo, T.J.M., Vos, M.J., Sizoo, E.M., *et al.* (2016) Prognostic Value of the S100B Protein in Newly Diagnosed and Recurrent Glioma Patients: A Serial Analysis. *Journal of Neuro-Oncology*, **129**, 525-532. <https://doi.org/10.1007/s11060-016-2204-z>
- [13] DeGiorgio, C.M., Gott, P.S., Rabinowicz, A.L., Heck, C.N., Smith, T.D. and Correale, J.D. (1996) Neuron-Specific Enolase, a Marker of Acute Neuronal Injury, Is Increased in Complex Partial Status Epilepticus. *Epilepsia*, **37**, 606-609. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1996.tb00623.x>
- [14] Xiang, M., Lu, Y., Xin, L., Gao, J., Shang, C., Jiang, Z., *et al.* (2021) Role of Oxidative Stress in Reperfusion Following Myocardial Ischemia and Its Treatments. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, **2021**, Article ID: 6614009. <https://doi.org/10.1155/2021/6614009>
- [15] Gallo, G., Rubattu, S. and Volpe, M. (2024) Mitochondrial Dysfunction in Heart Failure: From Pathophysiological Mechanisms to Therapeutic Opportunities. *International Journal of Molecular Sciences*, **25**, Article 2667. <https://doi.org/10.3390/ijms25052667>
- [16] Camacho-Encina, M., Booth, L.K., Redgrave, R.E., Folaranmi, O., Spyridopoulos, I. and Richardson, G.D. (2024) Cellular Senescence, Mitochondrial Dysfunction, and Their Link to Cardiovascular Disease. *Cells*, **13**, Article 353. <https://doi.org/10.3390/cells13040353>