

脓毒症相关性脑病的中西医研究进展

董立鑫¹, 杨益宝^{2*}, 刘远明¹, 莫韦露¹, 黄连健¹

¹广西中医药大学研究生院, 广西 南宁

²广西中医药大学附属瑞康医院重症医学科, 广西 南宁

收稿日期: 2025年1月14日; 录用日期: 2025年2月24日; 发布日期: 2025年3月12日

摘要

脓毒症相关性脑病(SAE)是脓毒症引起的弥漫性脑功能障碍, 该病发病机制复杂, 临床表现多样, 幸存者大多患有认知功能受损, 严重影响生活质量。近年来有关西医常规治疗联合中医药治疗SAE的实验研究和临床观察持续增多, 本文聚焦于SAE中西医发病机制, 从中西医临床治疗方面展开研究, 旨在为临床诊疗工作提供新思路。

关键词

脓毒症相关性脑病, 生理病理发病机制, 中西医治疗

Research Progress of Sepsis-Associated Encephalopathy in Traditional Chinese and Western Medicine

Lixin Dong¹, Yibao Yang^{2*}, Yuanming Liu¹, Weilu Mo¹, Lianjian Huang¹

¹School of Graduate, Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning Guangxi

²Intensive Care Unit (ICU), Ruikang Hospital Affiliated to Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning Guangxi

Received: Jan. 14th, 2025; accepted: Feb. 24th, 2025; published: Mar. 12th, 2025

Abstract

Sepsis-associated encephalopathy (SAE) is a diffuse brain dysfunction caused by sepsis. The pathogenesis of this disease is complex, and its clinical manifestations are diverse. Most survivors suffer from cognitive impairment, which seriously affects their quality of life. In recent years, experi-

*通讯作者。

文章引用: 董立鑫, 杨益宝, 刘远明, 莫韦露, 黄连健. 脓毒症相关性脑病的中西医研究进展[J]. 中医学, 2025, 14(3): 922-927. DOI: 10.12677/tcm.2025.143137

mental studies and clinical observations on the treatment of SAE with a combination of conventional Western medicine and traditional Chinese medicine have been increasing continuously. This article focuses on the pathogenesis of SAE from both traditional Chinese and Western medicine perspectives and conducts research on the clinical treatment of SAE in traditional Chinese and Western medicine, aiming to provide new ideas for clinical diagnosis and treatment.

Keywords

Sepsis-Associated Encephalopathy, Physiological and Pathological Pathogenesis, Treatment of Traditional Chinese and Western Medicine

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

脓毒症是指宿主对感染反应失调引起的危及生命的多器官功能障碍，是重症监护病房患者生存和预后的主要影响因素之一[1]。脓毒症相关性脑病(SAE)继发于脓毒症，是宿主反应失调并排除直接中枢神经系统(CNS)感染而导致的弥漫性脑功能障碍[2]。研究表明，重症监护病房(ICU)患者 SAE 的发生率为9%~71%，并与高死亡率相关。SAE 的临床表现多样，但缺乏特异性，首发常见精神状态的急性改变，如定向障碍、轻度谵妄、嗜睡、昏迷等，长期可导致认知障碍，甚至痴呆[3]。SAE 尚无特异性治疗方法，临床多采用对症支持治疗，预后较差，幸存者大多有不同程度的认知功能受损，严重影响生活质量[4]。本文聚焦于 SAE，深入探究其中西医发病机制，并从临床治疗方面展开研究，旨在为临床诊疗工作提供中西医治疗新思路，提升诊疗效果。

2. 西医发病机制

2.1. 血脑屏障(BBB)损伤

系统性炎症引起的 BBB 损伤是 SAE 的始发和关键环节。脓毒症期间，炎症细胞释放的促炎细胞因子通过模式识别受体使内皮细胞通透性增加，破坏 BBB 的完整[5]。BBB 被破坏后，炎症因子与 ROS 共同作用于脑组织，激活胶质细胞，加速神经递质失衡、线粒体功能障碍和神经元的凋亡，最终导致患者脑功能障碍[6]。

2.2. 炎症激活

在全身炎症反应过程中，SAE 患者体内产生大量脂多糖(LPS)和一氧化氮(NO) [7]，LPS 可以诱导促炎细胞因子的释放，如肿瘤坏死因子(TNF)- α 和白细胞介素 IL-6 [8]。TNF- α 通过增加内皮细胞通透性促使中性粒细胞浸润到脑组织，引起脑组织水肿和 BBB 功能障碍，最终导致认知能力下降。在神经胶质细胞中，IL-6 会使环氧合酶 2 (COX-2)的表达上调，促进前列腺素的合成，最终引发机体发热和行为改变。

2.3. 脑灌注损伤和微循环障碍

研究发现，SAE 患者均存在不同程度的脑微循环障碍[9]。脓毒症时，机体炎症反应损伤微血管内皮细胞，使机体促凝因子与抗凝因子失衡，发生血栓阻塞的风险增加，造成微循环障碍，最终导致神经元

缺氧和凋亡[10]。临床研究证实,脓毒症时患者的大脑自我调节机制发生改变,血流和新陈代谢耦合失衡,脑血管对 CO₂ 的反应紊乱,加剧脑组织缺氧,导致多器官损害[11]。

2.4. 氧化应激、线粒体功能障碍

线粒体是氧化磷酸化的主要位点,产生细胞能量并参与代谢、钙稳态、脂质生物合成和细胞凋亡[12]。SAE 期间,炎症诱导产生大量活性氧(ROS),ROS 通过改变线粒体的内外膜、DNA 等结构导致线粒体功能障碍和氧化应激,影响基因表达与蛋白质合成,限制细胞的能量产生并诱导细胞凋亡,进而影响 SAE 患者的预后。

2.5. 细胞凋亡与细胞焦亡

细胞凋亡指程序性细胞死亡,涉及一系列基因的激活、表达以及调控等[13]。星形胶质细胞凋亡会导致血脑屏障破坏和神经递质代谢紊乱,小胶质细胞的凋亡可能影响免疫防御功能,使得脑组织更容易受到病原体和炎症介质的损伤[14]。

细胞焦亡指炎症性程序性细胞死亡[15]。细胞焦亡破坏 BBB [16],造成神经元数量减少,破坏神经回路完整性,焦亡过程中释放的炎症介质和细胞内容物还会干扰神经递质的代谢,导致其在细胞外间隙积聚,产生兴奋性毒性,进一步损伤神经细胞,加重患者病情。

3. 中医发病机制

中医古籍无 SAE 这一病名,根据该病初起烦躁,继而谵妄、昏迷等神志改变的临床表现可归属于“神昏”范畴。神昏病因复杂,内伤或外感的疾病发展过程中均可出现神昏,病理因素主要为热毒、痰浊、血瘀。本病外感初起多为感受六淫、疠气,邪气入里化为热毒,上扰清窍,导致烦躁、谵妄等症状;热毒煎熬津液成痰,痰邪阻滞经络,蒙蔽清窍,导致意识障碍、反应迟钝;热毒灼伤脉络使血液瘀滞,阻滞气血运行,瘀血又与痰邪互结,这是 SAE 病情迁延和加重的关键因素。

起病初期邪盛上扰清窍,使气机逆乱,以实证为主;中期疾病迁延,正邪交争,气血虚耗,气虚则推动无力,心窍痹阻,血弱则濡养失司,神窍失荣,病证以邪实为主而兼正虚[17];疾病后期正气亏耗,无力抗邪,阴阳俱衰,以虚证为主。心为“君主之官”,主神志;脑为元神之府,为清窍之所居,主宰人体精神活动,神昏病位在心脑清窍,与肝、脾、肾关系密切[18]。

4. 西医治疗 SAE 研究进展

目前尚无针对 SAE 的特异性治疗,临床常见策略包括及时抗感染治疗、对症支持治疗、加强脑组织保护等。研究表明,明确原发感染后及时进行针对性的抗感染治疗是影响患者 ICU 住院时间的独立决定因素[19]。疾病初期可经验性选用广谱抗生素,明确病原体后依据药敏结果改用敏感的窄谱抗生素,优先选择神经毒性低的抗菌药物。

脓症患者临床常见代谢紊乱引发继发性脑损伤,保证患者的充足氧合和稳定血压水平十分重要。早期进行液体复苏可实现有效循环血容量的恢复,以此改善组织的灌注情况,提升氧供水平[20]。

镇静药物是评估 ICU 患者神经系统状态的常见因素[21],研究显示,苯二氮卓类药物和阿片类药物是 ICU 发生急性 SAE 的独立危险因素,应尽量避免使用。临床试验表明, α_2 肾上腺素受体激动剂右美托咪定对脓症患者具有神经保护作用,可抑制神经元凋亡,改善脑功能障碍,降低谵妄风险[22];Caspase-1 抑制剂可有效下调 SAE 小鼠焦亡相关蛋白的表达,减少血液与脑组织中炎症细胞因子的释放,减轻炎症反应[23]。

在控制感染、积极对症治疗的同时,还需给予必要的营养支持,密切关注 SAE 患者可能出现的并发

症,并采取相应的预防措施。

5. 中医治疗 SAE 研究进展

SAE 的中医辨证分型尚无统一标准,东汉时《伤寒论》记载“躁烦”“谵语”等,以少阳、阳明、少阴等经辨证;清代温病学派提出的卫气营血辨证可与 SAE 各阶段临床表现相对应[24];当代学者多依照热毒、痰浊、血瘀的病理因素用药,久病兼以扶正[25]。中医药具有靶点多、毒副作用少的特点,在 SAE 治疗中采用中医早期干预措施,能够有效降低因使用现代镇静剂引发继发性脑损伤的风险。

5.1. 中药

5.1.1. 中药汤剂

《温病条辨》述“邪闭心包,神昏舌短,内窍不通,饮不解渴,牛黄承气汤主之”。戴春钦等[26]研究发现,西医常规治疗结合牛黄承气汤能降低 SAE 患者血清 NSE 及炎症因子水平,提高 GCS 评分,改善患者意识状态。郑福奎等[27]研究发现清瘟败毒饮可降低大鼠脑组织中 TNF- α 、IL-6 等炎症指标水平,调节免疫应答。梁道业等[28]自拟涤痰醒脑承气汤,方中石菖蒲醒神开窍,半夏、橘红燥湿化痰,共奏“豁痰通窍、泻下通浊”之功效,可明显改善 SAE 患者 GCS 评分,并降低脑损伤标志物(NSE, S-100)水平。

《素问·生气通天论》述“血菀于上,使人薄厥”,张云海等[29]临床观察显示,通窍活血汤可改善 SAE 患者的脑部血流动力学,防止微血栓形成,还可抑制炎症反应,改善代谢等。升降散出自明代《伤暑全书》,为温病常用方,钱风华等[30]认为温病与 SAE 病机相似,并通过临床实践发现升降散可抗血栓、保护脑组织、抑制炎症反应,将其与西医常规治疗结合能更有效地改善 SAE 患者的神志状况及相关指标。

5.1.2. 中药制剂

临床治疗 SAE 中常用的中药制剂有安宫牛黄丸、醒脑静注射液、参附注射液等。安宫牛黄丸出自《温病条辨》,由牛黄、麝香、犀角、朱砂、黄连、黄芩、珍珠、雄黄、栀子、冰片、郁金等药物组成,可清热解毒、豁痰开窍,现代药理学研究表明安宫牛黄丸可有效抑制炎症反应、保护血脑屏障、改善脑微循环,改善患者预后及生活质量[31]。醒脑静注射液组成为郁金、栀子、冰片、麝香,有清热解毒、活血化瘀、醒脑开窍之效,可有效抑制 SAE 患者脑组织弥漫性神经炎症、保护血脑屏障,缩短 SAE 患者退热时间,降低死亡率[32]。参附注射液源于参附汤,由人参、附子提取精制而成,有回阳救逆、扶正固脱等功效,其有效成分主要是人参皂苷、乌头类生物碱,研究显示人参皂苷可以提高中枢神经兴奋度,增强患者机体免疫力,乌头类生物碱具有抗炎功效,同时可对人体的血压进行双向调节,改善预后[33]。

5.2. 中医外治

临床治疗脓毒症 SAE 时,可采取中医外治与中药内服相结合的综合治疗方案以提升治疗效果,常见外治手段包括普通针刺、电针等。临床研究表明[34],针灸穴位能阻断脑组织中氧化应激反应通路或激活胆碱能抗炎通路,减轻相关炎症反应及氧化应激反应。林武等[35]运用通督调神针法,重用督脉穴,取百会、风府、神庭、大椎、水沟、神道等穴针刺,治疗后 SAE 患者血清 IL-6、CRP 与 Lac 水平较前降低,认知功能明显改善。张云海等[36]运用醒脑开窍针法,以内关、水沟、三阴交为主穴,辅以太极泉、尺泽、委中等副穴,促进局部气血运行,改善 SAE 患者的脑功能及预后。相关研究表明[37],电针“百会”“水沟”“内关”“足三里”可减少脑组织 Cyt-C、Caspase-9 表达,明显改善 TBI 模型大鼠神经功能损伤症状,减少脑组织细胞凋亡。

6. 小结与展望

SAE 临床症状多样,并无特异性,但其发病机制复杂,预后差,死亡率高,早期诊断、及时治疗对

改善患者预后具有重要意义。西医凭借其精准的检验检查技术,能够及时洞察病情变化,液体复苏、抗生素控制感染等对症支持治疗疗效确切,但只能改善临床症状、延缓病情发展,在提高存活率、减少并发症方面仍不理想。中医秉持整体观念、辨证论治的治疗原则,其作用机制涉及多通路、多靶点,经典方剂的灵活运用与中医外治相结合能够在一定程度上弥补西医方面暂无靶向性和特异性药物的不足,但在临床辨证及用药规范上仍有待探索。近年来有关西医常规治疗联合中医药治疗 SAE 的实验研究和临床观察持续增多,为中西医结合治疗 SAE 提供了更为丰富、可靠的客观证据,今后的研究还应进一步明确 ASE 的临床用药标准及诊疗共识,为临床治疗和预防 SAE 提供更多思路。

参考文献

- [1] 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>
- [2] Chung, H., Wickel, J., Brunkhorst, F.M. and Geis, C. (2020) Sepsis-Associated Encephalopathy: From Delirium to Dementia? *Journal of Clinical Medicine*, **9**, Article 703. <https://doi.org/10.3390/jcm9030703>
- [3] Huang, Y., Chen, R., Jiang, L., Li, S. and Xue, Y. (2021) Basic Research and Clinical Progress of Sepsis-Associated Encephalopathy. *Journal of Intensive Medicine*, **1**, 90-95. <https://doi.org/10.1016/j.jointm.2021.08.002>
- [4] Haileselassie, B., Joshi, A.U., Minhas, P.S., Mukherjee, R., Andreasson, K.I. and Mochly-Rosen, D. (2020) Mitochondrial Dysfunction Mediated through Dynamin-Related Protein 1 (Drp1) Propagates Impairment in Blood Brain Barrier in Septic Encephalopathy. *Journal of Neuroinflammation*, **17**, Article No. 36. <https://doi.org/10.1186/s12974-019-1689-8>
- [5] Yu, Y., Feng, J., Lian, N., Yang, M., Xie, K., Wang, G., *et al.* (2020) Hydrogen Gas Alleviates Blood-Brain Barrier Impairment and Cognitive Dysfunction of Septic Mice in an Nrf2-Dependent Pathway. *International Immunopharmacology*, **85**, Article ID: 106585. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2020.106585>
- [6] Akrou, N., Sharshar, T. and Annane, D. (2009) Mechanisms of Brain Signaling during Sepsis. *Current Neuropharmacology*, **7**, 296-301. <https://doi.org/10.2174/157015909790031175>
- [7] Catalão, C.H.R., Santos-Júnior, N.N., da Costa, L.H.A., Souza, A.O., Alberici, L.C. and Rocha, M.J.A. (2016) Brain Oxidative Stress during Experimental Sepsis Is Attenuated by Simvastatin Administration. *Molecular Neurobiology*, **54**, 7008-7018. <https://doi.org/10.1007/s12035-016-0218-3>
- [8] Alexander, J.J., Jacob, A., Cunningham, P., Hensley, L. and Quigg, R.J. (2008) TNF Is a Key Mediator of Septic Encephalopathy Acting through Its Receptor, TNF Receptor-1. *Neurochemistry International*, **52**, 447-456. <https://doi.org/10.1016/j.neuint.2007.08.006>
- [9] Pierrakos, C., Attou, R., Decorte, L., Kolyviras, A., Malinverni, S., Gottignies, P., *et al.* (2014) Transcranial Doppler to Assess Sepsis-Associated Encephalopathy in Critically Ill Patients. *BMC Anesthesiology*, **14**, Article No. 45. <https://doi.org/10.1186/1471-2253-14-45>
- [10] Della Giovampaola, M., Cavalli, I. and Mascia, L. (2022) Neuropsychological Outcome of Critically Ill Patients with Severe Infection. *Biomedicines*, **10**, Article 526. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10030526>
- [11] Caldas, J., Quispe-Cornejo, A.A., Crippa, I.A., Subira, C., Creteur, J., Panerai, R., *et al.* (2022) Cerebral Autoregulation Indices Are Not Interchangeable in Patients with Sepsis. *Frontiers in Neurology*, **13**, Article 760293. <https://doi.org/10.3389/fneur.2022.760293>
- [12] Cenini, G., Lloret, A. and Cascella, R. (2019) Oxidative Stress in Neurodegenerative Diseases: From a Mitochondrial Point of View. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, **2019**, Article ID: 2105607. <https://doi.org/10.1155/2019/2105607>
- [13] Dumbuya, J.S., Li, S., Liang, L. and Zeng, Q. (2023) Paediatric Sepsis-Associated Encephalopathy (SAE): A Comprehensive Review. *Molecular Medicine*, **29**, Article No. 27. <https://doi.org/10.1186/s10020-023-00621-w>
- [14] Oliveira-Pelegrin, G.R., Basso, P.J. and Rocha, M.J.A. (2014) Cellular Bioenergetics Changes in Magnocellular Neurons May Affect Copeptin Expression in the Late Phase of Sepsis. *Journal of Neuroimmunology*, **267**, 28-34. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2013.12.006>
- [15] Fu, Q., Wu, J., Zhou, X., Ji, M., Mao, Q., Li, Q., *et al.* (2018) NLRP3/Caspase-1 Pathway-Induced Pyroptosis Mediated Cognitive Deficits in a Mouse Model of Sepsis-Associated Encephalopathy. *Inflammation*, **42**, 306-318. <https://doi.org/10.1007/s10753-018-0894-4>
- [16] Wang, Y., Liu, X., Wang, Q. and Yang, X. (2020) Roles of the Pyroptosis Signaling Pathway in a Sepsis-Associated

Encephalopathy Cell Model. *Journal of International Medical Research*, **48**.

<https://doi.org/10.1177/0300060520949767>

- [17] 唐振东, 李探, 曾浩, 等. 中医药治疗脓毒症相关性脑病研究进展[J]. 中国中医急症, 2024, 33(11): 2064-2068.
- [18] 谭文章, 邓竣, 伍大华, 等. 脓毒症相关性脑病的中医药治疗作用机制研究进展[J]. 湖南中医杂志, 2023, 39(8): 197-200.
- [19] Zhang, D., Micek, S.T. and Kollef, M.H. (2015) Time to Appropriate Antibiotic Therapy Is an Independent Determinant of Postinfection ICU and Hospital Lengths of Stay in Patients with Sepsis. *Critical Care Medicine*, **43**, 2133-2140. <https://doi.org/10.1097/ccm.0000000000001140>
- [20] 雷紫涵, 吴晓静. 脓毒症相关性脑病的研究进展[J/OL]. 武汉大学学报(医学版), 1-6. <https://doi.org/10.14188/j.1671-8852.2024.0549>, 2025-03-05.
- [21] Gofton, T.E. and Young, G.B. (2012) Sepsis-associated Encephalopathy. *Nature Reviews Neurology*, **8**, 557-566. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2012.183>
- [22] Pandharipande, P.P., Sanders, R.D., Girard, T.D., McGrane, S., Thompson, J.L., Shintani, A.K., *et al.* (2010) Effect of Dexmedetomidine versus Lorazepam on Outcome in Patients with Sepsis: An a Priori-Designed Analysis of the MENDS Randomized Controlled Trial. *Critical Care*, **14**, Article No. R38. <https://doi.org/10.1186/cc8916>
- [23] Xu, X., Liu, L., Wang, Y., Wang, C., Zheng, Q., Liu, Q., *et al.* (2019) Caspase-1 Inhibitor Exerts Brain-Protective Effects against Sepsis-Associated Encephalopathy and Cognitive Impairments in a Mouse Model of Sepsis. *Brain, Behavior, and Immunity*, **80**, 859-870. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2019.05.038>
- [24] 单贝贝, 谢颖楨, 牛丽强, 等. 基于“卫气营血”理论辨治脓毒症相关性脑病经验[J]. 北京中医药, 2024, 43(6): 707-709.
- [25] 黄坡, 赵京霞, 苏芮, 等. 刘清泉教授对脓毒症相关性脑病的认识及其中医研究思路探讨[J]. 世界中医药, 2018, 13(10): 2390-2392, 2395.
- [26] 戴春钦, 林巧燕. 牛黄承气汤治疗脓毒症脑病临床疗效的观察[J]. 中医临床研究, 2020, 12(27): 98-100.
- [27] 郑福奎, 唐农, 吴林, 等. 清瘟败毒饮对脓毒症相关性脑病大鼠脑组织与 TLR4 介导的炎症因子的影响[J]. 广西中医药, 2017, 40(2): 70-73.
- [28] 梁道业, 林正佳, 黄捷敏, 等. 涤痰醒脑承气汤干预对脓毒症脑病患者脑损伤标志物的影响[J]. 中国社区医师, 2018, 34(29): 118-119.
- [29] 张云海, 邓梦华, 马明远. 通窍活血方治疗血瘀型脓毒性脑病患者的临床疗效观察[J]. 中医临床研究, 2021, 13(7): 63-66.
- [30] 钱风华, 朱亮, 项志兵, 等. 升降散治疗脓毒症性脑病临床疗效观察[J]. 上海中医药杂志, 2010, 44(6): 48-50.
- [31] 王琳, 吴建鹏, 余旭超, 等. 安宫牛黄丸治疗脓毒症相关性脑病患者的临床观察[J]. 中国中医急症, 2022, 31(8): 1246-1249.
- [32] 赵利, 张伟, 王小红. 醒脑静注射液治疗脓毒症相关性脑病的效果评价[J]. 当代医药论丛, 2020, 18(1): 153-154.
- [33] 冯铠滨, 邓海霞, 吴鑫宇, 等. 参附注射液调节危重症患者免疫功能的研究进展[J]. 辽宁中医药大学学报, 2024, 26(10): 189-195.
- [34] 袁翔, 李建国, 黄越, 等. 电针足三里激活胆碱能抗炎通路抗大鼠感染性休克[J]. 武汉大学学报(医学版), 2007(2): 203-206.
- [35] 林武, 杨芳, 张扬, 等. 通督调神针法对脓毒症相关性脑病患者认知功能的影响[J]. 针刺研究, 2019, 44(12): 888-892.
- [36] 张云海, 谢维, 柳松涛, 等. 醒脑开窍针刺法治疗脓毒症相关性脑病临床研究[J]. 新中医, 2024, 56(20): 116-120.
- [37] 谷婷, 王鑫, 杨欢, 等. 电针对颅脑损伤大鼠神经功能及凋亡相关蛋白 Cyt-C、Caspase-9 表达的影响[J]. 中国针灸, 2020, 40(7): 749-755.