DOI: 10.14188/j.1671-8852.2024.0549 **文章编号** 1671-8852(2025)10-1358-06

脓毒症相关性脑病的研究进展

雷紫涵 吴晓静
武汉大学人民医院麻醉科 湖北 武汉 430060

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,与延长患者住院时间和死亡率增加高度相关,可能导致永久性神经系统后遗症。SAE的病理生理机制较为复杂,可能包括神经炎症、血脑屏障功能障碍、脑微循环障碍、神经递质功能异常及氧化应激等。目前针对SAE的特异性诊断和治疗措施仍然缺乏,主要依赖基于临床表现的意识状态评估和早期预防、对症治疗。虽然近年来也出现了一些特异性治疗方法,但仍处于研究阶段,还远未能应用于临床。因此,进一步研究SAE的病理生理机制,探寻可靠的诊断和治疗措施十分重要。

关键词 脓毒症相关性脑病;脓毒症;病理生理机制;诊断
中图分类号 R459.7
文献标识码 A **开放科学(资源服务)标识码(OSID):**

Research progress of sepsis-associated encephalopathy

LEI Zihan, WU Xiaojing
Dept. of Anaesthesiology, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, Hubei, China

Abstract

Sepsis-associated encephalopathy (SAE) is a sepsis-induced diffuse brain dysfunction that is highly associated with prolonged hospital stay and increased mortality in patients, and may result in permanent neurological sequelae. The pathophysiology of SAE is complex and may include neuroinflammation, blood-brain barrier dysfunction, cerebral microcirculatory disorders, neurotransmitter dysfunction, and oxidative stress. The specific diagnosis and treatment measures for SAE are still lacking, and mainly rely on the assessment of conscious state, early prevention, and symptomatic treatment. Though many specific treatments have emerged recently, they are still in the research phase and will not be used in a clinic immediately. Therefore, it is important to further research the pathophysiology of SAE and to explore reliable diagnostic and treatment measures.

Key Words Sepsis-Associated Encephalopathy; Sepsis; Pathophysiology; Diagnosis

脓毒症是指宿主对感染反应失调而导致的危及生命的多器官功能障碍[1]。在全球范围内,每年有超过3 000万脓毒症患者,是危重患者的主要死亡原因之一[2],一项多死因回顾性分析[3]显示,我国约有100万脓毒症相关死亡病例。脓毒症相关性脑病(sepsis associated encephalopathy,SAE)定义为在没有直接的中枢神经系统感染和结构性脑损伤的情况下脓毒症所致的弥漫性脑功能障碍,发病率为8%~70%[4],表现为意识急性障碍。SAE的发生会增加脓毒症患者在ICU的住院时间和死亡率,幸存患者出院后还会出现广泛的认知、精神、身体和社会障碍,因此早期识别和管理对降低相关发病率和

课题来源:国家自然科学基金资助项目(编号:82372156)
作者简介:雷紫涵,女,2001—,医学硕士生,主要从事脓毒症及肺损伤的基础与临床研究,E-mail:leizihan0111@163.com
通信作者:吴晓静,女,1982—,医学博士,副教授,主任医师,博士生导师,主要从事脓毒症及肺损伤的研究,E-mail:wxj164@163.com

死亡率具有重要意义[5]。然而目前，SAE并无特异性诊断方法，仍需依赖神经系统的体格检查及意识状态评估辅助判断。同时SAE的病理生理复杂，包括神经炎症、血脑屏障改变、微循环障碍以及神经递质失衡等共同导致脑损伤和功能障碍。本文对SAE的病理生理机制、诊断、治疗及预防作一综述。

1　SAE的病理生理机制

目前，SAE的病理生理机制尚不完全清楚，可能是由多种病理机制平行参与、相互影响，共同促进SAE的发生发展[6]。较被接受的几种机制如下。

1.1　神经炎症和血脑屏障功能障碍　SAE患者无直接中枢神经系统（CNS）感染，炎症信号通过以下三条途径从外周传入：（1）迷走神经通路；（2）外周炎症介质经脑室周围直接到达CNS；（3）外周免疫介质通过受损的血脑屏障（BBB）进入CNS[7]。迷走神经检测肠道内的物理化学刺激，以及病原体相关分子模式（PAMPs）、损伤相关分子模式（DAMPs）、炎症因子等有害信号，并将它们传递至CNS[8]。脓毒症引发全身炎症反应，产生脂多糖（LPS）和一氧化氮（NO）、肿瘤坏死因子（TNF）-α、白细胞介素（IL）-1β等促炎因子，激活血管内皮细胞，活化的内皮细胞产生活性氧（ROS），导致内皮细胞通透性增加。TNF-α和IL-1β可增加黏附分子的表达，导致屏障功能受损和跨内皮电阻降低[9]，最终导致炎症细胞通过受损的BBB进入大脑。此外，YANG等[10]通过大鼠实验发现，LPS可通过NOS/ROS依赖性核因子κB（NF-κB）通路增强基质金属蛋白酶（MMP）-9的上调，引起BBB损伤，导致神经元损伤、细胞凋亡及脑水肿。

LPS和NO还可通过激活内皮细胞导致小胶质细胞和星状胶质细胞活化。星形胶质细胞是中枢神经系统的稳态细胞，具有神经元发生、突触连接和突触可塑性维持等功能[11]。脓毒症发生时，免疫失调导致反应性星状胶质细胞增生，其释放的ROS和炎症因子加重BBB损伤。此外，星形胶质细胞的激活还可导致紧密连接蛋白完整性受损和跨内皮细胞通道的形成，从而促进炎症因子通过BBB[12]。但是星状胶质细胞也可通过分泌TGF-β和神经胶质细胞源性神经营养因子（GDNF）等促进BBB的稳定性[13]。

小胶质细胞作为CNS的常驻免疫细胞，在维持CNS稳态和神经功能方面起关键的作用[14]。小胶质细胞在脓毒症过程中被激活，分化为M1经典激活和M2替代激活两种表型[15]。M1型激活后可导致NF-κB信号通路激活并增加促炎因子的表达，导致神经元损伤；M2型可通过神经营养因子促进错误折叠的蛋白质和细胞碎片的吞噬作用，支持神经元存活，拮抗M1的促炎反应[16]。总之，小胶质细胞过度激活会产生大量炎症因子，加重脑组织破坏，导致认知障碍。

1.2　脑灌注和微循环障碍　正常的微循环对维持中枢神经系统的稳定性至关重要，但脓毒症患者大脑可能出现缺血、梗死或血栓形成等异常病变。ALGEBALY等[17]发现，SAE患者脑血流量减少，灌注不足。脑血管自动调节中断导致脑血管损伤也是发生SAE的重要原因之一[18]。生理状态下，平均体循环动脉压在60～150 mmHg之间，大脑通过调节脑血管收缩维持脑血流量恒定；脓毒症患者大脑自身调节功能紊乱，脑血流与代谢需求之间不平衡，导致缺血缺氧损害[19]。NO是一种有效的脑血管扩张剂，但脓毒症时大量NO激活内皮细胞引发凝血障碍，促使凝血级联反应增强，促进微血栓形成，导致神经元缺氧和细胞凋亡[20]。

1.3　神经递质功能紊乱　神经递质异常是SAE的主要病理改变之一，与认知和意识相关症状密切相关。SAE患者大脑中芳香族氨基酸浓度增加、血清支链氨基酸水平降低[21]。血脑屏障通透性增加导致过量的芳香族氨基酸进入大脑，生成假性神经递质，影响真正神经递质的合成与传递[22]，引起意识障碍和昏迷。

脓毒症时，多巴胺能、β-肾上腺素能、GABA能和胆碱能神经通路受损[23-24]。乙酰胆碱（Ach）和烟碱受体调节认知功能、唤醒学习和记忆，炎症因子诱导胆碱能神经元凋亡，进而降低乙酰胆碱的水平引起胆碱能功能障碍，导致患者谵妄和认知功能下降[25]，但使用卡巴拉汀（胆碱酯酶抑制剂）却会延长谵妄持续时间，增加危重症谵妄患者的死亡率[26]。SAE患者多巴胺水平过高会引起与谵妄严重程度相关的额纹状体异常，但一项临床试验[27]表明，给予谵妄患者氟哌啶醇（多巴胺拮抗剂）并未显著改变谵妄的持续时间。去甲肾上腺素能神经通路也可能参与SAE的发生，使用右美托咪定（α_2-肾上腺素受体激动剂）可以显著降低ICU患者谵妄的发生率[28]。谷氨酸是一种兴奋性神经递质，脓毒症时小胶质细胞过度激活产生大量谷氨酸，引起神经元兴奋性损伤和凋亡，导致认知障碍[29-30]。

1.4 线粒体功能障碍和氧化应激 脓毒症患者免疫细胞、心肌细胞、骨骼肌和肝细胞中均可发现线粒体功能障碍和线粒体超微结构损伤[31]。线粒体是ROS的主要来源。LPS和炎症因子介导氧化应激,产生大量ROS和活性氮(RNS)。ROS/RNS抑制线粒体电子传递链、解偶联氧化磷酸化、损害内质网和线粒体膜,导致线粒体功能障碍,引起多种线粒体酶活性丧失,抑制ATP合成,进而引起细胞色素C释放,导致神经细胞凋亡[32-33]。线粒体功能障碍还可导致氧化应激、细胞Ca^{2+}稳态失调和代谢紊乱。ROS和RNS相互作用激活诱导型NO合酶(iNOS)导致NO产生增加,NO抑制电子传递链复合体Ⅰ和Ⅳ引起线粒体毒性,参与SAE的发生发展[34-35]。此外,ROS在线粒体膜脂质中的直接作用可能导致凋亡级联反应的激活。线粒体完整性被破坏时会释放线粒体DNA和双链RNA等充当损伤相关分子模式(DAMP),诱导炎症发生,进而导致神经元凋亡,引起认知功能障碍[35]。

2 SAE的诊断

SAE的诊断是一种排他性诊断,需要排除其他原因引起的脑功能障碍[36]。目前并无特异性诊断方法,可以通过意识状态评估、脑电图、磁共振、生物标志物等综合判断。

2.1 意识状态评估 SAE表现为从谵妄到昏迷的意识障碍,因此有几种意识评价量表对患者进行评估。包括格拉斯哥昏迷评分(Glasgow coma score,GCS)、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。GCS用于评估昏迷状态,一项研究发现,脓毒症患者的GCS评分与住院死亡率相关[37]。ICU最常用的是CAM-ICU和ICDSC。CAM-ICU对谵妄诊断的敏感性为82%,特异性为80%[38],可用于ICU患者谵妄识别。与CAM-ICU相比,ICDSC的敏感性更高(99%),但特异性较低(64%),因此可作为筛查工具使用[39]。此外,序贯器官衰竭评估(SOFA)也被用于确定受累器官的数量和器官损伤的严重程度[40]。

2.2 血液生物标志物 目前,对于SAE已经提出并研究了几种潜在的生物标志物。S-100β是一种提示神经元损伤的星状胶质细胞标志蛋白,研究[41-42]显示SAE患者血清S-100β水平升高,且其动态变化与患者死亡率相关。神经元特异性烯醇化酶(NSE)是神经损伤的直接标志,脓毒症发生时NSE升高。相较于NSE,S-100β敏感性更高,特异性较低[43]。但这些标志并非特异性,且研究结论存在争议,不建议使用S-100β和NSE作为SAE诊断或预后的标志物[44]。近年来,研究[45]发现神经丝轻链(NfL)是检测SAE的更佳生物标志物,具有更高的诊断准确性。一些研究[46]表明,血清NfL水平与脓毒症患者谵妄的严重程度和持续时间相关。因此,血清NfL水平有希望应用于对SAE的预测。此外,脓毒症患者血浆N末端C型利钠肽前体(NT-proCNP)水平显著升高,血清NT-proCNP作为SAE的生物标志物可能提示SAE患者的神经功能损害,且其诊断灵敏度优于S-100β和NSE[44]。

2.3 脑成像 计算机断层扫描(CT)和磁共振成像(MRI)是最常用的脑成像技术,但SAE患者的影像学表现是非特异性的。SAE患者MRI最常见的异常是容量丢失、脑室扩大和白质信号异常[47],这可能与微循环障碍和BBB破坏有关[48]。一项研究[49]显示,ICU患者的影像学异常与ICU出院12个月后的认知障碍相关,在院期间患者谵妄持续时间与出院后3个月时的白质破坏程度相关。此外,磁共振波谱(MRS)可以通过监测脓毒症患者脑组织中代谢物水平的变化及时反映神经元损伤的状态,因此可用于SAE的早期诊断,但MRS目前在基础研究中应用较多,未大规模应用于临床诊断[50]。

大脑微循环障碍和脑灌注改变是SAE的可能机制,经颅多普勒(TCD)超声检查是一种非介入方法,可用于评估脑组织血流灌注,反映脑血管的功能状态。搏动指数(PI)反映血管舒缩反应性,与血管外周阻力的变化呈正相关[51]。研究[52]显示,脓毒症早期TCD即可检测到PI升高,证实了脓毒症患者早期即出现脑血管收缩。因此TCD是评估脓毒症患者脑血管张力和脑灌注的有效工具。另一项研究[53]显示,脓毒症开始后的前24 h内测量的PI是脓毒症患者谵妄发生的重要预测因素,具有较高的敏感性和特异性。

2.4 脑电图 研究表明,脑电图(EEG)用于评估脓毒症患者的病情严重程度且更加敏感,即使在脓毒症患者神经系统检查正常的情况下也可以显示异常。一项早期研究[54]根据SAE患者病情严重程度,将脑电图分为5级:正常、以θ波活动为主、以δ波活动为主、以三相波为主以及抑制或突发抑制。BERISAVAC等人[55]发现,δ波、三相波以及EEG

活动抑制是SAE患者死亡前24 h的最常见表现。入院后第1至3天无脑电图反应性、δ主导背景、周期性放电（PD）、Synek评分≥3和Young＞1级是脓毒症患者死亡率的独立预测因素，并与谵妄的发生相关。连续脑电图（cEEG）可以更频繁、灵敏地识别这些异常[56-57]。另外，17%～29%的ICU患者cEEG报告了癫痫样放电，是患者不良结局的预测因素[58]，因此癫痫发作应使用抗惊厥药物治疗。也有研究表明脓毒症会轻微增加长期癫痫的风险，但没有证据推荐预防性抗癫痫治疗。不过，以上EEG改变缺乏特异性，也可能出现在其他脑病中。

3　SAE的治疗和预防

目前，对于脓毒症相关性脑病并无特异性治疗方法，主要是病因治疗、对症治疗和支持治疗。早期液体复苏可以恢复全身氧供和维持患者血流动力学稳定，减轻神经炎症[59]。脓毒症患者代谢紊乱可引起继发性脑损伤，因此需保证患者足够的氧合和稳定的血压水平以纠正代谢紊乱[37,60]。

SAE患者谵妄和癫痫发作目前尚无针对性药物。α_2肾上腺素受体激动剂右美托咪定可以减少ICU患者谵妄的发生，缩短ICU住院时间[61]。但一项随机试验[62]发现，早期给予右美托咪定作为唯一或主要镇静剂的危重成人患者相较于常规治疗并未显示任何优势。目前，也发现了许多治疗SAE的新方向。他汀类药物通过上调Bcl-2和减少神经胶质增生发挥神经保护作用，减轻脓毒症所致的认知障碍[63]。催产素通过OXTR/ERK/STAT3通路减少海马小胶质细胞活化和突触缺陷，缓解认知和记忆障碍[64]。洋川芎内酯Ⅰ上调脓毒症大鼠脑组织Ngb以正性调控p38MAPK信号通路，从而促进神经元突起生长，发挥脑保护作用[65]。但这些治疗方法仅在动物实验中取得了进展，还需进一步研究。

4　总结

SAE的特征是神经系统改变，其发生往往会增加脓毒症患者的住院时间和死亡率。早期识别和管理对于SAE患者至关重要，医务人员应常规进行意识状态评估并及早干预。此外，除了使用抗生素治疗感染外，还需有效控制可能导致继发性脑损伤的全身因素。在此基础上，寻求SAE的特异性治疗方法迫在眉睫，目前已经有一些新的治疗方法正在研究，但还处于动物模型阶段，尚未能够应用于临床。未来，我们要进一步探究SAE的病理生理机制、诊断策略和有效的治疗方法，以及早干预脓毒症患者病情进展，改善患者长期预后。

参考文献

[1] SINGER M, DEUTSCHMAN C S, SEYMOUR C W, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3)[J]. JAMA, 2016, 315(8): 801-810.

[2] HUANG M, CAI S L, SU J Q. The pathogenesis of sepsis and potential therapeutic targets[J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(21): 5376.

[3] WENG L, XU Y, YIN P, et al. National incidence and mortality of hospitalized sepsis in China[J]. Crit Care, 2023, 27(1): 84.

[4] MAZERAUD A, RIGHY C, BOUCHEREAU E, et al. Septic-associated encephalopathy: A comprehensive review[J]. Neurotherapeutics, 2020, 17(2): 392-403.

[5] HERRIDGE M S, AZOULAY É. Outcomes after critical illness[J]. N Engl J Med, 2023, 388(10): 913-924.

[6] CHUNG H Y, WICKEL J, BRUNKHORST F M, et al. Sepsis-associated encephalopathy: From delirium to dementia?[J]. J Clin Med, 2020, 9(3): 703.

[7] SONNEVILLE R, VERDONK F, RAUTURIER C, et al. Understanding brain dysfunction in sepsis[J]. Ann Intensive Care, 2013, 3(1): 15.

[8] WANG X, WEN X Y, YUAN S Y, et al. Gut-brain axis in the pathogenesis of sepsis-associated encephalopathy[J]. Neurobiol Dis, 2024, 195: 106499.

[9] SHAN S, ZHANG Y F, ZHAO H W, et al. Polystyrene nanoplastics penetrate across the blood-brain barrier and induce activation of microglia in the brain of mice [J]. Chemosphere, 2022, 298: 134261.

[10] YANG C C, HSIAO L D, TSENG H C, et al. Pristimerin inhibits MMP-9 expression and cell migration through attenuating NOX/ROS-dependent NF-κB activation in rat brain astrocytes challenged with LPS[J]. J Inflamm Res, 2020, 13: 325-341.

[11] VERKHRATSKY A, NEDERGAARD M. Physiology of astroglia[J]. Physiol Rev, 2018, 98(1): 239-389.

[12] SHULYATNIKOVA T, VERKHRATSKY A. Astroglia in sepsis associated encephalopathy[J]. Neurochem Res, 2020, 45(1): 83-99.

[13] CASH A, THEUS M H. Mechanisms of blood-brain barrier dysfunction in traumatic brain injury[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(9): 3344.

[14] BENNETT M L, BENNETT F C. The influence of environment and origin on brain resident macrophages and implications for therapy[J]. Nat Neurosci, 2020, 23 (2): 157-166.

[15] TANG Y, LE W D. Differential roles of M1 and M2

microglia in neurodegenerative diseases[J]. Mol Neurobiol, 2016, 53(2): 1181-1194.
[16] YU H Y, CHANG Q, SUN T, et al. Metabolic reprogramming and polarization of microglia in Parkinson's disease: Role of inflammasome and iron[J]. Ageing Res Rev, 2023, 90: 102032.
[17] ALGEBALY H, ELSHERBINI S, GALAL A, et al. Transcranial Doppler can predict development and outcome of sepsis-associated encephalopathy in pediatrics with severe sepsis or septic shock[J]. Front Pediatr, 2020, 8: 450.
[18] SONNEVILLE R, BENGHANEM S, JEANTIN L, et al. The spectrum of sepsis-associated encephalopathy: A clinical perspective[J]. Crit Care, 2023, 27(1): 386.
[19] KURTZ P, D'AVILA J C, PRADO D, et al. Cerebral multimodal monitoring in sepsis: An experimental study[J]. Shock, 2019, 51(2): 228-234.
[20] SHARSHAR T, POLITO A, CHECINSKI A, et al. Septic-associated encephalopathy: Everything starts at a microlevel[J]. Crit Care, 2010, 14(5): 199.
[21] CHAUDHRY N, DUGGAL A K. Sepsis associated encephalopathy[J]. Adv Med, 2014, 2014: 762320.
[22] SKOWROŃSKA M, ALBRECHT J. Alterations of blood brain barrier function in hyperammonemia: An overview[J]. Neurotox Res, 2012, 21(2): 236-244.
[23] SERANTES R, ARNALICH F, FIGUEROA M, et al. Interleukin-1beta enhances GABAA receptor cell-surface expression by a phosphatidylinositol 3-kinase/Akt pathway: Relevance to sepsis-associated encephalopathy[J]. J Biol Chem, 2006, 281(21): 14632-14643.
[24] HEMING N, MAZERAUD A, VERDONK F, et al. Neuroanatomy of sepsis-associated encephalopathy[J]. Crit Care, 2017, 21(1): 65.
[25] ZHANG Q H, SHENG Z Y, YAO Y M. Septic encephalopathy: When cytokines interact with acetylcholine in the brain[J]. Mil Med Res, 2014, 1: 20.
[26] BURRY L, HUTTON B, WILLIAMSON D R, et al. Pharmacological interventions for the treatment of delirium in critically ill adults[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2019, 9(9): CD011749.
[27] GIRARD T D, EXLINE M C, CARSON S S, et al. Haloperidol and ziprasidone for treatment of delirium in critical illness[J]. N Engl J Med, 2018, 379(26): 2506-2516.
[28] NG K T, SHUBASH C J, CHONG J S. The effect of dexmedetomidine on delirium and agitation in patients in intensive care: Systematic review and meta-analysis with trial sequential analysis[J]. Anaesthesia, 2019, 74(3): 380-392.
[29] LI Y, JI M H, YANG J J. Current understanding of long-term cognitive impairment after sepsis[J]. Front Immunol, 2022, 13: 855006.
[30] ZHANG X Y, WANG D, ZHANG B, et al. Regulation of microglia by glutamate and its signal pathway in neurodegenerative diseases[J]. Drug Discov Today, 2020, 25(6): 1074-1085.
[31] WU Y, YAO Y M, LU Z Q. Mitochondrial quality control mechanisms as potential therapeutic targets in sepsis-induced multiple organ failure[J]. J Mol Med (Berl), 2019, 97(4): 451-462.
[32] BERG R M, MØLLER K, BAILEY D M. Neuro-oxidative-nitrosative stress in sepsis[J]. J Cereb Blood Flow Metab, 2011, 31(7): 1532-1544.
[33] BOZZA F A, D'AVILA J C, RITTER C, et al. Bioenergetics, mitochondrial dysfunction, and oxidative stress in the pathophysiology of septic encephalopathy [J]. Shock, 2013, 39(Suppl 1): 10-16.
[34] JOFFRE J, HELLMAN J. Oxidative stress and endothelial dysfunction in sepsis and acute inflammation[J]. Antioxid Redox Signal, 2021, 35(15): 1291-1307.
[35] LYU Y M, WANG T Y, HUANG S H, et al. Mitochondrial damage-associated molecular patterns and metabolism in the regulation of innate immunity[J]. J Innate Immun, 2023, 15(1): 665-679.
[36] PAN S W, LV Z, WANG R, et al. Sepsis-induced brain dysfunction: Pathogenesis, diagnosis, and treatment[J]. Oxid Med Cell Longev, 2022, 2022: 1328729.
[37] 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.
[38] FLEISCHMANN R, WARWAS S, ANDRASCH T, et al. Course and recognition of poststroke delirium: A prospective noninferiority trial of delirium screening tools[J]. Stroke, 2021, 52(2): 471-478.
[39] BERGERON N, DUBOIS MJ, DUMONT M, et al. Intensive care delirium screening checklist: Evaluation of a new screening tool[J]. Intensive Care Med, 2001, 27(5): 859-864.
[40] MOHAMED EL-MASHAD G, SAID EL-MEKKAWY M, HELMY ZAYAN M. La Escala pediátrica de evaluación del fallo multiorgánico secuencial (pSOFA): Una nueva Escala de predicción de la mortalidad en la unidad de cuidados intensivos pediátricos[J]. An De Pediatría, 2020, 92(5): 277-285.
[41] MICHETTI F, D'AMBROSI N, TOESCA A, et al. The S100B story: From biomarker to active factor in neural injury[J]. J Neurochem, 2019, 148(2): 168-187.
[42] WU L, FENG Q, AI M L, et al. The dynamic change of serum S100B levels from day 1 to day 3 is more associated with sepsis-associated encephalopathy[J]. Sci Rep, 2020, 10(1): 7718.
[43] YAO B, ZHANG L N, AI Y H, et al. Serum S100β is a better biomarker than neuron-specific enolase for sepsis-associated encephalopathy and determining its

prognosis: A prospective and observational study[J]. Neurochem Res, 2014, 39(7): 1263-1269.
[44] 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.
[45] 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.
[46] PAGE V J, WATNE L O, HESLEGRAVE A, et al. Plasma neurofilament light chain protein as a predictor of days in delirium and deep sedation, mortality and length of stay in critically ill patients[J]. EBioMedicine, 2022, 80: 104043.
[47] BECKER A E, TEIXEIRA S R, LUNIG N A, et al. Sepsis-related brain MRI abnormalities are associated with mortality and poor neurological outcome in pediatric sepsis[J]. Pediatr Neurol, 2022, 128: 1-8.
[48] STUBBS D J, YAMAMOTO A K, MENON D K. Imaging in sepsis-associated encephalopathy: Insights and opportunities[J]. Nat Rev Neurol, 2013, 9(10): 551-561.
[49] MORANDI A, ROGERS B P, GUNTHER M L, et al. The relationship between delirium duration, white matter integrity, and cognitive impairment in intensive care unit survivors as determined by diffusion tensor imaging: The VISIONS prospective cohort magnetic resonance imaging study[J]. Crit Care Med, 2012, 40(7): 2182-2189.
[50] WU S H, WANG Y X, SONG Y Q, et al. Application of magnetic resonance imaging-related techniques in the diagnosis of sepsis-associated encephalopathy: Present status and prospect[J]. Front Neurosci, 2023, 17:1152630.
[51] PALAIODIMOU L, PAPAGIANNOPOULOU G, BAKOLA E, et al. Impaired cerebral autoregulation in Fabry disease: A case-control study[J]. J Neuroimaging, 2023, 33(4): 582-589.
[52] 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.
[53] 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.
[54] YOUNG G B, BOLTON C F, ARCHIBALD Y M, et al. The electroencephalogram in sepsis-associated encephalopathy[J]. J Clin Neurophysiol, 1992, 9(1): 145-152.
[55] BERISAVAC I I, PADJEN V V, ERCEGOVAC M D, et al. Focal epileptic seizures, electroencephalography and outcome of sepsis associated encephalopathy—A pilot study[J]. Clin Neurol Neurosurg, 2016, 148: 60-66.
[56] 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.
[57] FERLINI L, MAENHOUT C, CRIPPA I A, et al. The association between the presence and burden of periodic discharges and outcome in septic patients: An observational prospective study[J]. Crit Care, 2023, 27(1):179.
[58] KURTZ P, GASPARD N, WAHL A S, et al. Continuous electroencephalography in a surgical intensive care unit[J]. Intensive Care Med, 2014, 40(2): 228-234.
[59] 杨利利，景云烟，林菊，等．床旁超声指导下早期液体复苏对脓毒症休克患者血流动力学及终点事件的影响[J]. 中华医院感染学杂志, 2024, 34(1): 134-138.
YANG L L, JING Y Y, LIN J, et al. Impact of early fluid resuscitation guided by bedside ultrasound on hemodynamics and endpoint events[J]. Chin J Nosocomiology, 2024, 34(1): 134-138.
[60] PENG H, LIANG Z, ZHANG S, et al. Optimal target mean arterial pressure for patients with sepsis-associated encephalopathy: A retrospective cohort study [J]. BMC Infect Dis, 2024, 24(1):902.
[61] BURRY L D, CHENG W, WILLIAMSON D R, et al. Pharmacological and non-pharmacological interventions to prevent delirium in critically ill patients: A systematic review and network meta-analysis[J]. Intensive Care Med, 2021, 47(9): 943-960.
[62] SHEHABI Y, HOWE B D, BELLOMO R, et al. Early sedation with dexmedetomidine in critically ill patients[J]. N Engl J Med, 2019, 380(26): 2506-2517.
[63] CATALÃO C H R, SANTOS-JUNIOR N N, DA COSTA L H A, et al. Simvastatin prevents long-term cognitive deficits in sepsis survivor rats by reducing neuroinflammation and neurodegeneration[J]. Neurotox Res, 2020, 38(4):871-886.
[64] JIANG J L, ZOU Y, XIE C T, et al. Oxytocin alleviates cognitive and memory impairments by decreasing hippocampal microglial activation and synaptic defects *via* OXTR/ERK/STAT3 pathway in a mouse model of sepsis-associated encephalopathy[J]. Brain Behav Immun, 2023, 114: 195-213.
[65] 郑述铭，林新锋，杨莉，等．基于p38 MAPK信号通路探讨洋川芎内酯Ⅰ对脓毒性脑病大鼠的脑保护作用[J]. 中药新药与临床药理, 2019, 30(9): 1083-1087.
ZHENG S M, LIN X F, YANG L, et al. Study on cerebral protective effect of senkyunolide Ⅰ on rats with septic encephalopathy based on p38 MAPK signaling pathway[J]. Tradit Chin Drug Res Clin Pharmacol, 2019, 30(9): 1083-1087.

（2024-07-19 收稿）
编辑　沈建国