

脓毒症相关性脑病患者舌下微循环的临床研究

刘景峰 赵梦雅 王海曼 齐志丽 冀晓俊 庄海舟 李 昂 张淑文 段美丽

摘要 目的 探讨脓毒症相关性脑病患者舌下微循环变化特点及微循环障碍在脓毒症相关性脑病发病中的作用。**方法** 选取49例脓毒症患者分为非脓毒症相关性脑病组(23例)和脓毒症相关性脑病组(26例),应用旁流暗视野技术观察两组患者舌下微循环指标,同时监测两组患者的血流动力学指标及病死率进行分析。**结果** 与脓毒症组患者相比,脓毒症相关性脑病组患者舌下微循环障碍明显,总血管密度 TVD($6.11 \pm 2.19 \text{ mm/mm}^2$ vs $8.51 \pm 2.11 \text{ mm/mm}^2$, $P = 0.000$, $r = -0.513$),灌注血管密度 PVD($7.23 \pm 3.09 \text{ mm/mm}^2$ vs $9.94 \pm 2.17 \text{ mm/mm}^2$, $P = 0.010$, $r = -0.505$),灌注血管比例 PPV($47.48\% \pm 20.60\%$ vs $81.46\% \pm 7.45\%$, $P = 0.000$, $r = -0.737$),两组患者微血管流动指数无明显差别 MFI(1.45 ± 0.71 vs 1.89 ± 0.85 , $P = 0.054$, $r = -0.277$);两组患者第 28 天病死率有明显差别(38.46% vs 13.04% , $P = 0.044$, $P < 0.05$)。**结论** 脓毒症相关性脑病患者舌下微循环障碍明显,其在脓毒症相关性脑病发病机制中具有重要作用。

关键词 脓毒症相关性脑病 脓毒症 舌下微循环

[中图分类号] R4 [文献标识码] A

Clinical Study on Sublingual Microcirculation of Patient with Sepsis - associated Encephalopathy. Liu Jingfeng, Zhao Mengya, Wang Haiman, et al. *Critical Care Medicine, Beijing Friendship Hospital Affiliated to Capital Medical University, Beijing 100050, China*

Abstract Objective To investigate the sublingual microcirculation feature of patients with sepsis - associated encephalopathy (SAE) and whether microcirculation dysfunction play a role in mechanism of SAE. **Methods** Totally 49 septic patients were divided into SAE group ($n = 26$) and non - SAE group ($n = 23$), Sublingual microcirculation parameters were observed by sidestream dark - field (SDF) imaging and parameters of microcirculation perfusion variations, hemodynamic parameters and prognoses were analyzed. **Results** Compared with septic patients, sublingual microcirculation of patients with SAE was impaired dramatically. There was significant decrease in total perfused density TVD($6.11 \pm 2.19 \text{ mm/mm}^2$ vs $8.51 \pm 2.11 \text{ mm/mm}^2$, $P = 0.000$, $r = -0.513$), perfused vessel density (PVD) ($7.23 \pm 3.09 \text{ mm/mm}^2$ vs $9.94 \pm 2.17 \text{ mm/mm}^2$, $P = 0.010$, $r = -0.505$) and proportion of perfused vessels (PPV) ($47.48\% \pm 20.60\%$ vs $81.46\% \pm 7.45\%$, $P = 0.000$, $r = 0.737$) in SAE group. Microvascular flow index (MFI) (1.45 ± 0.71 vs 1.89 ± 0.85 , $P = 0.054$, $r = -0.277$) showed no obvious difference ($P > 0.05$). Mortality of two groups over a 28 day period was 38.46% vs 13.04% , and the difference was significant ($P < 0.05$) between two groups. **Conclusion** Sublingual microcirculation dysfunction is a feature of patients with SAE and maintain a important cause of SAE.

Key words Sepsis - associated encephalopathy; Sepsis; Sublingual microcirculation

脓毒症相关性脑病是脓毒症最常见的并发症之一,它是脓毒症患者高病死率、高致残率的重要原因之一^[1]。脓毒症相关性脑病的确切病因尚不十分清楚,目前认为其可能发病机制包括血管内皮细胞激活、血脑屏障改变、神经细胞功能障碍和神经递质改变等^[2]。内皮细胞激活可以导致微循环障碍,但微循环障碍在脓毒症相关性脑病中的作用机制未完全阐明。大量动物实验取得了较大进展,但由于伦理及安全等种种原因无法对患者脑微循环进行直视下动

态监测,是脓毒症相关性脑病微循环障碍理论无法完全阐明的重要影响因素之一。因此通过更为方便的手段直接进行评估其他器官微循环紊乱与脓毒症相关性脑病是否具有相关性有重要的意义^[2]。

近年来出现的旁流暗视野(sidestream dark - field imaging, SDF)技术已经成功应用于脓毒症患者舌下微循环的研究,由于其具有方便、便捷、及时的特点,较为广泛的用于评估和监测脓毒症患者病情危重程度以及治疗效果,并以此判断患者预后及指导治疗方案的调整^[3]。大量动物实验及临床研究表明,脓毒症时舌下微循环和其他脏器微循环如横纹肌、小肠黏膜和肝脏微循环都具有类似改变^[4-6]。由于脑组织对脑血流具有较高依赖性,所以大脑也是脓毒症时器

基金项目:首都医学发展基金资助项目(SF-2009-II-14)

作者单位:100050 首都医科大学附属北京友谊医院重症医学科

通讯作者:段美丽,电子信箱:beauty9659@hotmail.com

官功能早期受损的器官之一。本研究旨在通过 SDF 技术监测脓毒症及脓毒症相关性脑病患者舌下微循环改变,探讨脓毒症相关性脑病时舌下微循环改变特点及其在脓毒症相关性脑病发病机制中的作用。

资料与方法

1. 一般资料:回顾性分析首都医科大学附属北京友谊医院重症医学科 2011 年 1 月~2013 年 12 月收治的脓毒症患者 49 例,男性 28 例,女性 21 例。其中非脓毒症相关性脑病 23 例,男性 13 例,女性 10 例,平均年龄 62.74 ± 15.57 岁;脓毒症相关性脑病组 26 例,男性 15 例,女性 11 例,平均年龄 66.35 ± 13.26 岁。其中肺炎 31 例,腹腔感染 8 例,皮肤软组织感染 5 例,血流感染 2 例,肾盂肾炎 2 例,阴囊脓肿 1 例。

2. 诊断标准:(1)脓毒症:参照由美国危重病学会、欧洲危重病学会和国际脓毒症论坛于 2008 年共同制定的脓毒症的定义^[7]。(2)脓毒症相关性脑病:脓毒症患者排除中枢神经系统疾病及其既往病史、低血压、低血糖、肝衰竭、精神疾病、药物、毒物中毒等影响中枢神经系统症状判断的疾病后,符合 Papadopoulos 等提出的脓毒性脑病标准将存在注意力、记忆力、定向力改变诊断为脓毒性脑病^[8]。

3. 纳入标准:临床明确诊断脓毒症及脓毒症相关性脑病患者,年龄 ≥ 18 岁。

4. 排除标准:年龄 < 18 岁的患者;口腔内严重出血的患者;妊娠期患者;既往史有明确神经系统疾病、精神心理疾病、癫痫、慢性肝、肾功能不全者。

5. 研究方法:(1)分组方法:符合脓毒症标准且无脑病表现者分为一组(非脑病组);符合脓毒症且表现为脑病者分为一组(脑病组)。(2)微循环指标测定方法:采用侧流暗视野仪器(MicroScan 公司,荷兰)采集舌下微循环图像,分别取舌下左、中、右 3 个不同部位采集稳定、清晰的微血管图像至少 20s,经图像转换器(MicroScan 公司,荷兰)将图像存入图像分析电脑(Dell studio 1558, Dell 公司),采用 AVA3.0(automated

vascular analysis)分析软件进行舌下微循环图像的半定量分析。通过目测判断每个象限(4 个象限)红细胞流速,分为无流动,间断流动,缓慢流动和持续流动。血管内径分为小血管 $10 \sim 25 \mu\text{m}$,中血管 $26 \sim 50 \mu\text{m}$,大血管 $51 \sim 100 \mu\text{m}$ 。计算总血管密度(total of perfused density, TVD)、灌注血管密度(perfused vessel density, PVD)、灌注血管比例(proportion of perfused vessels, PPV)、微血管流动指数(microvascular flow index, MFI)。

6. 统计学方法:应用 SPSS 13.0 统计软件进行统计学分析。计量资料结果用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用独立样本 t 检验,病死率用卡方检验,相关性分析用 Pearson 相关分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 两组患者舌下微循环指标:通过 SDF 技术观察脑病组患者及非脑病组患者舌下微循环指标详见表 1。TVD、PVD、PPV 值两组相比差异具有统计学意义($P < 0.05$),提示脓毒症相关性脑病组患者舌下微循环障碍较未发生脑病组患者为重;两组患者 MFI 值相比差异则无统计学意义($P > 0.05$)。

表 1 两组患者舌下微循环变化($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	TVD (mm/mm ²)	PVD (mm/mm ²)	PPV (%)	MFI
非脑病组	23	8.51 ± 2.11	9.94 ± 2.17	81.46 ± 7.45	1.89 ± 0.85
脑病组	26	6.11 ± 2.19	7.23 ± 3.09	47.48 ± 20.60	1.45 ± 0.71
<i>t</i>		3.88	3.50	-7.47	1.97
<i>P</i>		0.000	0.010	0.000	0.054

2. 两组患者血流动力学指标:通过 PICCO 技术测量脑病组患者及非脑病组患者血流动力学指标详见表 2。两组之间相比相关指标差异均无统计学意义。

表 2 两组患者血流动力学变化($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	MAP(mmHg)	CI[L/(min · m ²)]	SVRI[dyn/(seccm ⁵ · m ²)]	SVV(%)
非脑病组	23	75.35 ± 9.96	3.83 ± 1.39	1673.13 ± 624.63	15.91 ± 8.01
脑病组	26	72.44 ± 9.40	3.91 ± 1.25	1718.88 ± 570.35	15.76 ± 8.52
<i>t</i>		1.05	-0.22	-0.26	0.06
<i>P</i>		0.293	0.824	0.792	0.952

3. 两组患者病死率比较:比较两组患者 28 天病死率,非脑病组患者中有 3 例患者死亡,病死率为 13.04%,脑病组有 10 例患者死亡,病死率为 38.46%,两组相比,差异有统计学意义($P = 0.044$),脑病组患者病死率明显升高,详见表 3。

4. 脓毒症相关性脑病与微循环指标相关性分析结果:脓毒症相关性脑病与微循环指标 TVD 相关系数 $r = -0.513$,相关性有统计学意义;与 PVD 相关系

表 3 两组患者 28 天病死率比较

组别	<i>n</i>	死亡病例	28 天病死率(%)
非脑病组	23	3	13.04
脑病组	26	10	38.46

数 $r = -0.505$,相关性有统计学意义;与 PPV 相关系数 $r = 0.737$ 相关性有统计学意义;与 MFI 相关系数 $r = -0.277$,相关性无统计学意义。

讨 论

微循环是微动脉和微静脉之间的血液循环,主要负责器官的氧输送,而脓毒症时存在明确的微循环障碍及血流异质性,且随脓毒症病情加重,微循环毛细血管血流几近停滞或呈现断续流动^[9]。

有研究表明脑血流减少和脑血流自主调节功能障碍可能为脓毒症相关性脑病的重要原因^[10,11]。然而,脑血流自主调节功能极为复杂,病理情况下其自身调节机制在一定程度上受到损害。本研究中两组脓毒症患者血流动力学参数无明显异常,心脏指数(CI)维持在正常水平,足以满足脑对血流的需求,平均动脉压(MAP)是构成脑血流自主调节机制的最重要因素之一,它与颅内压共同参与脑灌注压的调节,在没有明显颅内压波动情况下,脑灌注压即应相对恒定不变。本研究中所有脓毒症患者维持 MAP 均在正常范围之内且没有明确颅内压增高的临床表现,两组患者 MAP 水平无统计学差异,但部分患者也发生了脓毒症相关性脑病。然而同样 MAP 情况下,两组患者舌下微循环却存在明显差别,动物实验也证实脑微循环改变与平均动脉压、心脏指数没有必然联系,这点强烈提示脑微循环障碍在脓毒症相关性脑病的发生过程中起到了重要作用^[6,9,12,13]。

微循环障碍导致脓毒症相关性脑病的可能机制如下:(1)微循环障碍直接导致脑组织缺血、缺氧性损伤:对死于脓毒性休克患者脑部尸检发现缺血性损伤表现提示微循环障碍导致的脑组织缺氧是脓毒症相关性脑病的原因之一^[14]。脓毒症时炎症反应引起广泛内皮功能障碍,进而导致微循环血流与脑代谢需求不匹配,脑微循环障碍导致氧输送下降,进而导致组织氧合障碍,从而引起细胞缺氧而发生功能障碍,这一理论在脓毒症羊模型中已被证实^[15]。(2)微循环障碍可以诱发氧化应激反应及炎症因子大量释放:微循环障碍可以导致微循环局部白细胞聚集和溶酶体酶大量释放并产生大量氧自由基,导致过度的氧化应激反应,此为脓毒症相关性脑病的另一个重要原因。Comim 等^[16]的动物实验研究证实脓毒症鼠的脑微循环障碍可以导致局部炎症介质和细胞因子大量生成,导致神经细胞功能障碍:大量炎症介质和细胞因子又可以导致线粒体功能障碍,从而引起从神经递质到细胞凋亡的病理学异常改变。(3)微循环障碍导致血-脑屏障功能受损:微循环血管内皮细胞是血-脑屏障的一部分,微循环障碍及内皮功能受损必然导致血-脑屏障功能障碍,内皮细胞间隙增加导致其通

透性增加,进而导致微循环内大量炎症介质进入脑实质引起脑细胞功能受损^[1]。

脓毒症相关性脑病与微循环参数相关性研究表明,脓毒症相关性脑病的出现与微循环障碍各个参数(TVD、PVD、PPV)存在不同程度的相关性,MFI 与脓毒症相关性脑病无相关性,这种看上去松散的相关性恰恰说明多种因素而非仅仅是微循环障碍参与了脓毒症相关性脑病这一复杂临床综合症的发病机制。同时,脓毒症相关性脑病的出现大大增加了住 ICU 患者的病死率,在患脓毒症相关性脑病时脑功能障碍在脓毒症早期就可出现,其表现为意识状态的改变,也常在脓毒症晚期出现,此时常合并有多脏器功能不全、低血压或其他系统异常,而且那些轻症可以恢复的患者,多伴有其他脏器功能障碍的恢复。这些晚期发生的脓毒症相关性脑病可能是导致其高病死率或致残率的重要原因。

而值得一提的是,Spapen 等研究认为严重脓毒症可以导致脑损害,但脑在这方面也许不同于其他器官,这种损害具有可调节性,至少通过改变内皮功能和微循环进行部分调节,那些可康复的脓毒症相关性脑病患者证实了这一观点。而舌下微循环改变在重度脓毒症早期就可以出现,因此动态监测舌下微循环改变有助于判断病情进展以及发生脓毒症相关性脑病的可能性^[17,18]。如果认可这一观点,那么就有必要通过床旁实时监测脓毒症患者舌下微循环改变,筛选出早期发生脓毒症相关性脑病的患者并积极采取措施进行微循环干预以期使其逆转,从而降低由于脓毒症相关性脑病导致患者病死率增加的风险。

当然本研究也存在一些局限性:①仍无法明确舌下微循环与脑微循环的相关性;②入组样本量偏少,需要更大规模的临床研究进一步探讨微循环障碍在脓毒症相关性脑病发病机制中的作用;③部分患者由于治疗需要应用了血管活性药物,血管活性药物对微循环的影响未完全排除在外。

脓毒症相关性脑病时存在明确的舌下微循环障碍,但目前仍缺乏脓毒症相关性脑病时脑微循环改变的直接证据,对脓毒症相关性脑病微循环障碍的认识有助于临床工作者进行更为深入的研究。以微循环改善为治疗目前或许能改善脓毒症相关性脑病患者的预后,而舌下微循环监测技术为脓毒症及脓毒症相关性脑病在床旁进行实时动态评估微循环障碍这一共同机制提供了可能,从而为临床医生治疗脓毒症相关性脑病提供了确切的目标和依据。

参考文献

- Iacobone E, Bailly - Salin J, Polito A, *et al.* Sepsis - associated encephalopathy and its differential diagnosis[J]. *Crit Care Med*, 2009, 37(10): S331 - S336
- Tarek S, Andrea P, Anthony C, *et al.* Septic - associated encephalopathy: everything starts at a microlevel[J]. *Crit Care Med*, 2010, 14(5): 199
- Liu JF, Zhao MY, Zhuang HZ, *et al.* Correlation between different Chinese medicine syndromes and changes in microcirculation in septic shock patients[J]. *Chin J Integr Med*, 2013, 19(10): 730 - 735
- Lendemann S, Peszko A, Oberbeck R, *et al.* Microcirculatory alterations of hepatic and mesenteric microcirculation in endotoxin tolerance[J]. *Shock*, 2008, 29(2): 223 - 231
- Verdant CL, De Backer D, Bruhn A, *et al.* Evaluation of sublingual and gut mucosal microcirculation in sepsis: a quantitative analysis[J]. *Crit Care Med*, 2009, 37(11): 2875 - 2881
- Trzeciak S, Dellinger RP, Parrillo JE, *et al.* Early microcirculatory perfusion derangements in patients with severe sepsis and septic shock: relationship to hemodynamics, oxygen transport and survival[J]. *Ann Emerg Med*, 2007, 49(1): 88 - 98
- A Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, *et al.* Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock[J]. *Crit Care Med*, 2008, 36(1): 296 - 327
- Ebersoldt M, Sharshar T, Annane D. Sepsis - associated delirium[J]. *Intensive Care Med*, 2007, 33(6): 941 - 950
- Burkhardt CS, Siegmund M, Steiner LA. Cerebral perfusion in sepsis[J]. *Crit Care*, 2010, 14(2): 215
- Pfister D, Siegmund M, Dell - Kuster S, *et al.* Cerebral perfusion in sepsis - associated delirium[J]. *Crit Care*, 2008, 12(3): R63
- Taccone FS, Castanares - Zapatero D, Peres - Bota D, *et al.* Cerebral autoregulation is influenced by carbon dioxide levels in patients with septic shock[J]. *Neurocrit Care*, 2010, 12(1): 35 - 42
- Rosengarten B, Hecht M, Auch D, *et al.* Microcirculatory dysfunction in the brain precedes changes in evoked potentials in endotoxin - induced sepsis syndrome in rats[J]. *Cerebrovasc Dis*, 2007, 23(2 - 3): 140 - 147
- Trzeciak S, McCoy JV, Phillip DR, *et al.* Early increases in microcirculatory perfusion during protocol - directed resuscitation are associated with reduced multi - organ failure at 24 h in patients with sepsis[J]. *Intensive Care Med*, 2008, 34(12): 2210 - 2217
- Sharshar T, Gray F, Poron F, *et al.* Multifocal necrotizing leukoencephalopathy in septic shock[J]. *Crit Care Med*, 2002, 30(10): 2371 - 2375
- Fabio ST, Sabino S, Federico F, *et al.* Brain perfusion in sepsis[J]. *Curr Vasc Pharmacol*, 2013, 11(2): 170 - 186
- Comim CM, Vilela MC, Constantino LS, *et al.* Traffic of leukocytes and cytokine up - regulation in the central nervous system in sepsis[J]. *Intens Care Med*, 2011, 37(4): 711 - 718
- 刘景峰, 赵梦雅, 段美丽, 等. 不同中医证型脓毒性休克患者的微循环变化[J]. *医学研究杂志*, 2013, 42(8): 46 - 48
- 赵梦雅, 李昂, 庄海舟, 等. 监测严重脓毒症患者舌下微循环对病情严重程度及预后判定的临床意义[J]. *中国危重病急救医学*, 2012, 24(3): 158 - 161 (收稿日期: 2014 - 04 - 12) (修回日期: 2014 - 04 - 29)

简讯

首届“海峡两岸控烟与肺癌防治研讨会”在京隆重开幕

由中国癌症基金会和台湾癌症基金会主办,中国抗癌协会、中国控制吸烟协会、中华医学会胸心血管外科分会、北京医师协会、北京控烟协会和台湾董氏基金会等海峡两岸 20 余家学术组织共同参与支持的“首届海峡两岸控烟与肺癌防治研讨会及 2014 年全国肺癌诊疗新技术新进展学习班”在北京隆重召开,来自海峡两岸控烟与肺癌防治领域的专家学者 400 余人参加了会议。

在过去 30 年内,中国大陆肺癌的病死率上升了 465%,世界银行预测在未来的 20 年内中国的肺癌死亡人数将增加 5 倍,中国大陆肺癌发生率与病死率将会呈现持续的上升趋势。肺癌的发病与吸烟、大气环境污染、室内空气污染、职业致癌因素等相关因素有关,如何降低烟草危害、推动控烟立法、有效预防肺癌、早期发现肺癌、规范治疗肺癌和患者康复医疗是这次研讨会的重点话题。

来自海峡两岸控烟与肺癌防治的专家学者围绕上述主题进行了充分讨论,交流与分享了各自的成功经验,进一步拓展了两岸协作的空间和领域,共同搭建了学术交流和项目协作的技术平台。中国控烟吸烟协会常务副会长许会华研究员介绍了中国大陆控烟形势与面临的挑战。中国疾病预防控制中心控烟办公室杨功焕教授介绍了烟草流行与中国疾病负担。国家癌症中心程书钧院士呼吁要将肺癌的防控战略前移。国家卫生和计划生育委员会宣传司司长毛群安教授指出控烟与肺癌防治需要全社会共同参与。来自台湾癌症基金会的专家介绍台湾在肺癌筛查和早期诊断方面的经验,台湾董氏基金会的专家介绍 NGO 组织在推动控烟立法方面开展的富有成效的工作。台湾临床肿瘤协会的陈育民教授介绍了台湾的肺癌筛查与防控策略。台湾财团法人董氏基金会执行长姚思远先生介绍了台湾烟草危害防制 30 年历程。相信“首届海峡两岸的控烟与肺癌防治研讨会”的成功召开,必将开启海峡两岸控烟和肺癌防治事业的新篇章,并因此而载入两岸交流的史册。