

脓毒症相关性脑病的发病机制及治疗探讨

王雪飞 李彬 刘清泉 郭玉红

(首都医科大学附属北京中医医院,北京,100010)

摘要 脓毒症(sepsis)是由感染引起的全身炎症反应综合征,脓毒症相关性脑病(Sepsis-Associated Encephalopathy,SAE)是脓毒症引起的弥漫性脑功能障碍,主要表现为精神状态和运动功能的改变,包括神智异常、昏迷、激动及活动减少等。近年来,脓毒症的研究不断深入,但脓毒症相关性脑病的研究和报道相对较少,目前该病发病机理尚不明确,诊断标准存在争论,治疗上主要直接针对脓毒症,对脑损伤尚无特效疗法,预后较差。深入研究脓毒症相关性脑病的发病机制,探讨该病的有效疗法将有助于提高患者生存质量,减轻家庭和社会的负担,提升危重疾病的临床诊疗水平。

关键词 脓毒症;脑病;发病机制

Exploration on Pathogenesis of Sepsis-Associated Encephalopathy

Wang Xuefei, Li Bin, Liu Qingquan, Guo Yuhong

(Beijing Hospital of Chinese Medicine Affiliated to Capital Medical University, Beijing 100010, China)

Abstract Sepsis is a systemic inflammatory response syndrome caused by infection. Sepsis-Associated Encephalopathy is a diffusive brain dysfunction induced by sepsis, which mainly manifests changes on mental stasis and motor function, including abnormal mental ability, coma, agitation, and motion reduction. Recently, studies on sepsis are getting deeper, but the reports on SAE are few. For now, there is still argument towards diagnosis criteria and there is no definitely effective treatment with good prognosis. It needs deeper studies on the pathogenesis of SAR to explore effective therapy to improve the quality of life of patients, alleviate burdens on families and society, as well as promote the clinical treatment level on serious diseases.

Key Words Sepsis; Encephalopathy; Pathogenesis

中图分类号:R256.2;R229 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2014.03.005

脓毒症相关性脑病(Sepsis-Associated Encephalopathy,SAE)是脓毒症引起的弥漫性脑功能障碍^[1],由 Bright 于 1827 年首次提出,是重症监护病房最常见的脑病之一,主要表现为注意力下降,定向力障碍,易激惹,严重患者会出现昏睡,昏迷^[2]。临床上常因药物镇静、机械通气、应用肌松剂等治疗干预及器官功能衰竭、内环境紊乱等干扰而漏诊,故报道发病率 8%~70%不等^[3]。神经系统是脓毒症时最早累及的器官^[4],并发 SAE 使脓毒症患者的死亡率明显增高。目前大量动物及临床研究均表明 SAE 可能会造成长期认知功能障碍,包括思维速度,执行能力,记忆力,注意力,视觉空间能力等^[5]。最近研究表明 70% 脓毒症幸存者出院时存在认知障碍,出院后 1 年仍有 45% 患者存在认知功能障碍^[6]。该病病因尚不清楚,目前治疗主要直接针对脓毒症,对脑损伤尚无特效疗法,给家庭及社会带来严重负担。深入研究脓毒症相关性脑病的发病机制,探讨该病的有效疗法将有助于提高患者生存质量,减轻家庭和社会的负担,提升危重疾病的临床

诊疗水平。

1 SAE 的发病机制

SAE 病理生理机制较复杂,尚不明确,目前研究表明可能包括脑微血管内皮细胞功能障碍,血脑屏障的破坏,脑局部炎症细胞的浸润,炎症介质的参与,脑灌注的下降,脑微血管调节障碍,星形胶质细胞和神经元功能障碍,神经递质紊乱,线粒体功能障碍,细胞凋亡,氧化应激等,目前缺乏针对性的治疗和预防手段。

1.1 大脑信号传递紊乱 脓毒症时,大脑信号活动可能被各种因素影响。有研究发现通过药物抑制胆碱能通路能改善 SAE 患者的病态行为^[7]。同时也有研究在实验动物脓毒症模型上观察到在大脑新皮质和海马区域,大脑的胆碱能通路, β -肾上腺能受体、 γ -氨基丁酸和血清素激活的信号传递,都被炎症介质所改变^[8-9],脓毒症时机体释放出大量的炎性因子,这些炎性因子通过两条途径将信号传导至大脑从而激发应激反应^[10]。其一是迷走神经通路,迷走神经的轴突细胞因子受体被炎症因子激活,而迷走神经核与脑干的各

种自主神经核连接,尤其是控制肾上腺轴和抗利尿激素分泌的下丘脑室旁核和整合压力反射的孤束核,从而引起各种激素分泌以及调节反射的异常;其二是自主神经核作用。炎症因子还可以直接作用于没有血-脑脊液屏障保护的室周器旁的各神经内分泌和自主神经核,这些神经核表达先天性免疫和适应性免疫系统的成分。炎症因子激活这些成分后,从而引发炎症以及抗炎性因子,如一氧化氮、前列腺素、趋化因子、促炎因子等的大量释放。这些因子将直接或间接作用于小胶质细胞,星型胶质细胞以及神经元,使得神经传递以及调节和神经分泌的紊乱。这些可能是大脑信号传递紊乱的部分原因,但更详细的机制目前还没有被发现。另一方面,在SAE期间观察到的行为反应与应激反应时行为反应的变化十分类似。行为反应主要受控与杏仁核和海马,同时微循环的改变,低氧血症,低血糖,炎症因子引发的细胞凋亡等都可以引起二者的损伤,从而引发行行为改变^[11]。一些炎症因子还可以作用于其他的大脑结构引起行为反应的改变如:IL-1能促进迷走神经的传入从而影响脑干;下丘脑边缘脑等结构而产生病态行为如:活动减少,厌食,沮丧和认知缺失等^[12]。

1.2 微循环改变

1.2.1 血管舒缩反应受损 有研究发现SAE伴随着血管舒缩反应受损,这可能与脓毒症引起iNOS表达与ET-1分泌的平衡被打乱有关^[13]。有实验证明^[14-15]在LPS诱导的脓毒症大鼠模型上,ET-1基因表达增加,其受体也上调,进一步研究发现直接对脑血管应用ET-1能造成脑血管收缩功能的损害以及细胞损伤。而在活体中抑制ET-1基因的表达能减弱脑血管的痉挛。同时有研究认为ET-1可能通过诱导iNOS的表达来增加NO的合成来引起脑血管收缩功能的损害以及细胞损伤。反应性的ET分泌增加激活ET受体,导致细胞内cAMP合成的增加以及激活蛋白激酶C,从而一起增加iNOS基因的表达。在培养的内皮细胞以及单核细胞上也已证明,可以由ET-1诱导iNOS的表达。ET-1通过影响NO的分泌以及iNOS的表达导致炎症因子释放增加,如TNF- α 、IL-1等,从而引起过氧化物的产生,最终引起血管舒缩反应受损^[16]。

1.2.2 内皮细胞活化 内毒素和炎症因子通过触CD40分子、增加内皮素选择素和血管内皮细胞黏附分子以及细胞间黏附分子1的表达,同时激活内皮细胞环氧合酶2以及抑制蛋白- α (I κ B- α)/核因子- κ B(NF- κ B)通道,激活内皮细胞,从而增加对中性粒细胞,单核细胞的聚集,更进一步增加炎症因子的释放,

并穿过内皮细胞进入血管周,单核细胞进一步转化为巨噬细胞,这些都将加重大脑的炎症反应^[17]。

1.2.3 大脑微循环障碍 SAE患者脑血流是减慢的而血管阻力是增加的。脓毒症引起的血流动力学不稳定以及大量细胞因子释放如IFNY,TNF- α 和IL等,以及这些因子作用内皮细胞一氧化氮合成酶(eNOS)引起的NO产量的改变,可能引起大脑微循环的改变。同时,由于内皮功能紊乱、内皮细胞活化都将促进凝血导致微血栓和微梗死形成,最终导致缺血性和出血性损伤^[18]。

1.3 血脑屏障损伤 在正常情况下,血脑屏障阻挡了许多对大脑有害的因素,为大脑创造了稳定的内环境。在脓毒症时血脑屏障受到各种因素的攻击而被破坏,在脓毒症的动物实验模型和患者中均有研究通过颅脑核磁共振成像检查证实其存在血脑屏障损伤^[19]。一些炎症因子在血脑屏障损伤中扮演着重要作用,内皮细胞的活化加重了血脑屏障的损伤,NO和氧自由基也被观察到与血脑屏障损伤有关,而平滑肌细胞从微血管基膜上脱离以及微小胶质细胞的激活也可能是血脑屏障受损的原因之一。平滑肌细胞脱离后内皮细胞畸形生长,毛细血管内径增大,血管形态改变,最终导致细胞通透性增加。激活的微小胶质细胞通过释放金属蛋白酶以及炎症因子来引起损伤。补体可能在这个过程中起重要作用^[20]。有研究发现补体可能通过激活神经胶质细胞,释放促炎因子,产生其他有害产物等引起血脑屏障的损伤。总之,血脑屏障受到各种因素的作用最终受到损伤,各种细胞因子,促炎因子,假神经递质等得以进入大脑实质,进入大脑的芳香氨基酸与支链氨基酸比例失调,这些都在SAE的发病中起到了重要作用。

1.4 神经递质及氨基酸的改变 研究发现神经递质改变是与SAE相关的,特别是多巴胺,去甲肾上腺素,5-羟色胺以及 γ -氨基丁酸受体的表达^[21]。一些中性氨基酸也可能与谵妄有关,因为这些氨基酸能够转化为神经递质。色氨酸(Trp)是5-羟色胺所必须的,苯丙氨酸(Phe)和酪氨酸(Tyr)是多巴胺和去甲肾上腺素必须的原料。有实验检测到脓毒症时大脑间质液的谷氨酸盐浓度是正常状况的5倍^[22]。高细胞外谷氨酸水平可能是重症患者癫痫发作发生率增加的原因。细胞外谷氨酸浓度的增加也将逐渐的降低NMDA型谷氨酸受体的表达和活性。这将降低成活神经细胞对谷氨酸的应答,从而引起患者的反应迟钝由于血脑屏障的损伤以及机体内支链氨基酸与芳香氨基酸的比例降低导致进入脑内的支链氨基酸与芳香氨基酸的比

例也降低。神经递质的改变,氨基酸的改变以及二者之间的具体关系在 SAE 的发病机制中的作用还有待进一步的阐明。

1.5 氧化应激、线粒体功能障碍和细胞凋亡

1.5.1 氧化应激 脓毒症时,微生物及其产物激活中性粒细胞和单核细胞等炎症细胞释放 IL-1 α 、IL-10、IL-6 以及 TNF- α 等促炎症因子。这些炎症因子在大脑的不同脑区,特别是海马和皮质诱发氧化应激反应,可能是过氧化物歧化酶和过氧化氢酶的活性失衡,抗坏血酸、谷胱甘肽等氧化剂的减少,缺血缺氧,高血糖以及线粒体功能障碍^[23]等诱发。内生性抗氧化剂如抗坏血酸能阻断氧化剂的损失,在脑细胞中减少活化氧和氮的产生。然而在脓毒症时,活化的自由基氧化抗坏血酸的速度超过了机体使抗坏血酸再生的能力。有实验观察到脓毒症患者抗坏血酸浓度的增加与抗坏血酸的氧化还原反应循环的平衡不一致^[24]。此外,抗坏血酸的细胞内转运机制以及氧化还原循环也被破坏。各种氧化性强的物质泛滥最终将攻击细胞导致细胞凋亡。

1.5.2 线粒体功能紊乱 目前大量文献表明脓毒症时存在线粒体功能障碍,线粒体不仅参与能量代谢,而且参与介导细胞凋亡。有研究证实脓毒症时,在炎症因子,活性氧(ROS),一氧化氮(NO)等作用下,线粒体呼吸链功能下降,ATP 产生下降,使器官氧利用障碍,能量产生不足,导致器官功能受损,另外激活了线粒体介导的细胞凋亡途径,最终导致细胞凋亡。

1.5.3 细胞凋亡 细胞凋亡可能与细胞内凋亡前体(Bcl-2)的减少和细胞凋亡因素增加有关。Messaris 等在实验中观察到在血脑屏障通透性比较大的区域如海马,脉络丛,蒲肯野纤维等,Bax 的表达水平增高,Bax 是 Bcl-2 家族的一部分。而 Bax 诱导细胞凋亡可能与线粒体中的细胞色素 C 释放到细胞质有关。在脓毒症休克患者的尸检中发现神经内分泌核和杏仁核的神经元和小胶质细胞凋亡,细胞凋亡程度也与血管内皮 iNOS 的表达呈正相关^[25]。可见线粒体功能障碍除了引起神经细胞能量供应不足,还参与介导神经细胞凋亡。大量实验已证实线粒体功能障碍、神经细胞凋亡是参与脓毒症脑病重要发病机制,而 Omi/HtrA2 在介导神经细胞凋亡起关键作用^[26],因此可以推测 Omi/HtrA2 信号通路是参与 SAE 发病的重要通路,并且是有前景的治疗新靶点。

2 SAE 的治疗

2.1 西医治疗 由于病理生理机制较复杂,脓毒症相关性脑病目前仍缺乏行之有效的治疗方法,在临床上

主要是针对原发疾病的治疗和脏器功能的支持,效果都不佳。脱水剂治疗脓毒症相关性脑病时,继发性脑水肿对颅内压增高起关键作用,是预后不良的重要原因。甘露醇的基本作用机制是通过渗透性脱水作用减少脑组织的含水量,也可减少脑脊液的分泌和增加其再吸收,使脑脊液容量减少而降低颅内压,其降颅内压的作用快而明显。但甘露醇维持的时间较短,一般认为可维持 4~6 h。近期有研究报道甘露醇作用仅能维持 2 h 左右,其治疗的间隔时间还需要进一步探索和评价。近年来神经保护剂在颅脑疾病中的应用越来越多。神经保护剂一般是指能够减少大脑病理状况下的应激反应,降低炎症损伤,促进神经细胞再生和修复的一类药物总称。总体来讲,关于神经保护剂的概念尚没有达成共识。目前神经保护剂绝大部分研究是针对急性脑卒中以及帕金森病等。这类药物在减少因缺血所造成的脑组织损害程度和范围上取得了一定的疗效。但目前大部分药物的有效性主要体现在动物试验上,临床试验中大部分药物未取得太多令人满意的成果。神经保护剂种类繁多,包括谷氨酸拮抗剂(AMPA 拮抗剂,海人酸拮抗剂,竞争性 NMDA 拮抗剂)、钙通道拮抗剂、自由基清除剂(抗氧化剂)、GABA 激动剂、神经生长因子、白细胞黏附抑制剂(抗 ICAM 抗体, Hu23F2G)、阿片样物质拮抗剂(纳洛酮,纳美芬)、磷脂酰胆碱前体(胞二磷胆碱)、5-羟色胺激动剂、钠通道阻滞剂(磷苯妥因)、钾通道开放剂(BMS-204352)、作用机制不明或多种作用的药物(脑活素,脑复康, Lubeluzole)等等。虽然神经保护剂的种类众多,且从不同的作用机制上干预发病因素,但临床上目前未见确切的大多中心实验研究证实疗效。近年来自由基清除剂在缺血再灌注损伤疾病中的应用似乎有一定疗效,依达拉奉(edaravone)是一种新型自由基清除剂,具有清除自由基和抑制脂质过氧化的作用,可以抑制脑细胞(血管内皮细胞、神经细胞)的过氧化作用及延迟性神经细胞死亡,并且可以减轻脑缺血和脑缺血引起的脑神经功能障碍。但关于其在脓毒症相关性脑病中的应用仍需进一步实验证实。由于缺血缺氧后神经元损伤的机制是多种的,故在使用神经保护剂时应考虑针对损伤的多种机制,应用所谓鸡尾酒的疗法或多方式治疗(multimodality-therapy),即应用多种神经保护剂,每种药物既可同时使用,也可快速连续应用,以达到每种药物针对缺血损伤机制的不同环节的目的。例如氧自由基清除剂与兴奋性氨基酸拮抗剂合用,与两种药物单独使用相比可能可以发挥更大的保护作用。

2.2 中医治疗 脓毒症相关性脑病归属于中医“神昏”范畴。传统中医理论认为“神”包括两方面含义：广义的神是指人体的整个生命活动的外在反映；狭义的神，指人的精神活动，包括意识、思维和情志活动。神昏的病因极为复杂，无论外感还是内伤，在疾病发展过程中，均可出现神昏症。中医认为心主神，人的一切精神意识思维活动都与心有关。脑是元神之府，清窍所居。清阳出上窍，凡脏腑清阳之气均含于此而出于五官。故凡清阳被扰，清窍被阻，或元神失养，均可导致神志异常。结合临床和中医学的基础理论可以看出，脓毒症的病因虽繁，但概括起来不外内、外二因。外者乃外感六淫、戾气、虫兽、金刃、毒物等侵袭机体，正邪交争，耗伤正气，邪毒阻滞，正虚邪实，气机逆乱，脏腑功能失调；内者乃正气虚弱，抗邪无力，正虚邪恋，邪毒阻滞，气机逆乱，脏腑功能失调。综上，本病病位在心脑清窍，由热毒、痰浊、瘀血而致气机逆乱，蒙蔽清窍，或气血虚耗，阴阳衰竭，清窍失荣，与肝、脾、肾关系密切，病性以实邪致病居多。

近年来，中医药及针灸防治脓毒症的研究方兴未艾，从拮抗内毒素、调节炎症反应、维持机体的免疫平衡、保护器官功能等多途径、多环节进行了一系列有意义的探索充分显示出了中医药整体治疗的优势。在西医常规治疗的基础上加用醒脑开窍类中药注射液、中药汤药鼻饲、中药灌肠、针灸、放血、耳穴贴敷、中医特色护理等方法，临床取得一定疗效，但也存在一些问题。如在病因病机、辨证施治、疗效判断等方面缺乏统一的认识。尚需进一步规范；治疗上多限于简单的疗效观察，缺乏前瞻性、大样本、随机对照、多中心的临床研究；研究结果虽然有疗效，但对其产生疗效的机制认识的并不够深入。在今后的临床研究中，我们应该注意以上问题，把我国宝贵的中医药资源与现代医学技术相结合，探索更为有效的治疗方法，提高脓毒症相关性脑病的诊疗水平。

参考文献

[1] Semmler A, Okulla T, Sastre M, Dumitrescu - Ozimek L, Heneka MT. Systemic inflammation induces apoptosis with variable vulnerability of different brain regions[J]. J Chem Neuroanat, 2005, 30(2-3): 144 - 157.

[2] Sprung CL, Peduzzi PN, Shatney CH, Schein RM, Wilson MF, Sheagren JN, Hinshaw LB, Impact of encephalopathy on mortality in the sepsis syndrome. The Veterans Administration Systemic Sepsis Cooperative Study Group[J]. Crit Care Med, 1990, 18(8): 801 - 806.

[3] Angus DC, Pereira CA, Silva E. Epidemiology of severe sepsis around the world[J]. Endocr Metab Immune Disord Drug Targets, 2006, 6(2): 207 - 212.

[4] Young GB, Bolton CF, Austin TW, Archibald YM, Gonder J, Wells GA. The encephalopathy associated with septic illness[J]. Clin Invest Med,

1990, 20: 724 - 726.

[5] Gordon, SM, Jackson, JC, Ely, EW, Burger, C, Hopkins, RO. Clinical identification of cognitive impairment in ICU survivors: insights for intensivists [J]. Intensive Care Med, 2004, 30: 1997 - 2008.

[6] Hopkins, RO, Weaver, LK, Chan, KJ, Orme, JF, Jr. Quality of life, emotional, and cognitive function following acute respiratory distress syndrome [J]. JINS, 2004, 10: 1005 - 1017.

[7] Johnson, D. R., et al. Inhibition of vagally mediated immune - to - brain signaling by vanadyl sulfate speeds recovery from sickness [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2005, 102(42): 15184 - 15189.

[8] Semmler, A., et al. Long - term cognitive impairment, neuronal loss and reduced cortical cholinergic innervation after recovery from sepsis in a rodent model [J]. Exp Neurol, 2007, 204(2): 733 - 740.

[9] Sharshar, T., et al. Apoptosis of neurons in cardiovascular autonomic centres triggered by inducible nitric oxide synthase after death from septic shock [J]. Lancet, 2003, 362(9398): 1799 - 1805.

[10] Siami, S, D. Annane and T. Sharshar, The encephalopathy in sepsis [J]. Crit Care Clin, 2008, 24(1): 67 - 82.

[11] Dantzer, R., Cytokine - induced sickness behaviour: a neuroimmune response to activation of innate immunity [J]. Eur J Pharmacol, 2004, 500(1-3): 399 - 411.

[12] Dantzer, R., et al. Neural and humoral pathways of communication from the immune system to the brain: parallel or convergent? [J]. Auton Neurosci, 2000, 85(1-3): 60 - 65.

[13] Szatmari, S, et al. Impaired cerebrovascular reactivity in sepsis - associated encephalopathy studied by acetazolamide test [J]. Crit Care, 2010, 14(2): R50.

[14] Shimojo, N, et al. Alterations of gene expressions of preproET - 1 and ET receptors in brains of endotoxemic Sprague - Dawley rats [J]. Exp Biol Med (Maywood), 2006, 231(6): 1058 - 1063.

[15] Zhang, S. H., et al. [Protective effect of ONO - 1078, a leukotriene receptor antagonist, on focal cerebral ischemia induced by endothelin - 1 in rats] [J]. Yao Xue Xue Bao, 2004, 39(1): 1 - 4.

[16] Miirayama, T, et al. Regulation of inducible NO synthase expression by endothelin in primary cultured glial cells [J]. Life Sci, 1998, 62(17-18): 1491 - 1495.

[17] Klipper, E, et al. Characterization of endothelin - 1 and nitric oxide generating systems in corpus luteum - derived endothelial cells [J]. Reproduction, 2004, 128(4): 463 - 473.

[18] Siami, S, D. Armane and T. Sharshar, The encephalopathy in sepsis [J]. Crit Care Clin, 2008, 24(1): 67 - 82, viii.

[19] Sharshar, T, et al. Brain lesions in septic shock: a magnetic resonance imaging study [J]. Intensive Care Med, 2007, 33(5): 798 - 806.

[20] Nishioku, T, et al. Detachment of brain pericytes from the basal lamina is involved in disruption of the blood - brain barrier caused by lipopolysaccharide - induced sepsis in mice [J]. Cell Mol Neurobiol, 2009, 29(3): 309 - 316.

[21] Gunther, M. L. J. C. Jackson and E. W. Ely, The cognitive consequences of critical illness: practical recommendations for screening and assessment [J]. Crit Care Clin, 2007, 23(3): 491 - 506.

表 3 治疗前后微炎症指标变化比较

指标	组别	治疗组 (n = 15)		对照组 (n = 15)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
hs - CRP (mg/L)		8.64 (1.32, 219.83)	1.26 (0.14, 23.23) **	8.41 (2.56, 320.85)	1.09 (0.96, 25.82) **
IL - 6 (pg/mL)		10.29 (2.41, 812.12)	6.23 (0.43, 132.18) **	13.65 (1.98, 782.05)	4.38 (0.63, 119.03) **
TNF - α (ng/mL)		53.91 (35.28, 92.64)	31.48 (24.71, 78.29) *	67.12 (35.31, 102.63)	49.27 (32.02, 82.07) *

注:与治疗前比较, * P < 0.05, ** P < 0.01。

表 4 回归系数估计及检验结果

变量	回归系数	标准误	t	P
常数项	42.106	2.528	17.132	0.000
X1	-0.032	-0.012	-4.271	0.023
X2	-0.044	-0.013	-3.210	0.001
X3	-0.087	0.041	-3.127	0.003

注: R² = 0.612。

机体在感染的情况下,细菌、毒素进入血循环,进一步刺激已活化的单核和巨噬细胞,释放大量的细胞因子和炎性介质,对脏器构成第二次打击,诱发和加重多脏器功能障碍,组织、细胞的损伤与 TNF - α 和 IL - 6、hs - CRP 密切相关。在早期脓毒症阶段免疫过度激活,大量炎症介质 TNF - α、IL - 1、IL - 6 等释放。肾脏内皮细胞是炎症因子首要攻击的靶细胞之一, CBP 治疗能改善其免疫过度活跃状态。然而,对病程晚期处于免疫抑制状态的患者,血液净化治疗虽也能使其免疫功能得到部分恢复,但早期治疗效果远比晚期显著^[4]。

在脓毒血症患者中, TNF - α、IL - 1、IL - 6 参与了感染性休克的发生与发展,并提示它们与脓毒血症的病情严重程度及预后有关,严重感染患者早期血清 IL - 6 的急剧升高预示预后不良^[5]。动物研究报告,大黄、丹参等联合基础治疗对急性重型胰腺炎大鼠 IL - 6、IL - 8 具有较好的拮抗作用从而降低胰腺炎症水平^[6];大黄联合基础治疗对炎性细胞因子有拮抗作用,对改善危重病患者的 SIRS 和 MODS 有显著作

用^[7]。

我们的研究表明以生大黄组方的肾衰灌肠液联合常规治疗在脓毒症肾损伤患者的应用中,与单用常规治疗方法比较,具有较好的临床疗效。在控制炎症方面,在短期内降低炎性介质 TNF - α 和 IL - 6、hs - CRP 的作用较单纯基础治疗具有显著性的差异。我们的研究结论和在其他疾病以及在动物研究的结论相似。我们推测,肾衰灌肠液在脓毒症患者的治疗过程中可能是有效的。

参考文献

[1] Rivers E, Nguyen B, Havstad S, et al. Early goal - directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock [J]. The New England Journal of Medicine, 2001, 345 (19) : 1368 - 1377.

[2] Levy MM, Fink MP, Marshall JC, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS international sepsis definitions conference [J]. Crit Care Med, 2003, 31 (4) : 1250 - 1256.

[3] 吉程程, 梅长林. 急性肾损伤定义、诊断及防治进展 [J]. 中国血液净化, 2008, 7, 46 - 48.

[4] Canepari G, Inqnaqqiati P, Giqliola G, et al. Continuous renal replacement therapies (CRRT) [J]. G Ital Nefrol, 2006, 23 (36) : 30.

[5] 刘春雅, 陈江华, 张萍. 连续性血液净化在多器官功能障碍综合征中的应用 [J]. 国外医学 (移植与血液净化分册), 2006, 4 (2) : 5 - 9.

[6] 李雪琴. 中药大黄治疗急危重症的研究进展 [J]. 中国中医急症, 2005, 14 (12) : 1218 - 1219.

[7] 曲爱君, 吴铁军, 刘桂清, 等. 大黄对 SIRS 和 MODS 患者肿瘤坏死因子 - α 及白介素的影响 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2000, 7 (1) : 43 - 45.

(2014 - 02 - 17 收稿 责任编辑:洪志强)

(上接第 284 页)

[22] Guerra - Romero, L, et al. Amino acids in cerebrospinal and brain interstitial fluid in experimental pneumococcal meningitis [J]. Pediatr Res, 1993, 33 (5) : 510 - 513.

[23] Barichello, T, et al. Oxidative variables in the rat brain after sepsis induced by cecal ligation and perforation [J]. Crit Care Med, 2006, 34 (3) : 886 - 889.

[24] Wilson, J. X. , Antioxidant defense of the brain: a role for astrocytes [J]. Can J Physiol Pharmacol, 1997, 75 (10 - 11) : 1149 - 1163.

[25] Sharshar, T. , et al. Apoptosis of neurons in cardiovascular autonomic centres triggered by inducible nitric oxide synthase after death from septic shock [J]. Lancet, 2003, 362 (9398) : 1799 - 1805.

[26] Althaus J, Siegelin MD, Dehghani F, Cilenti L, Zervos AS, Rami A. The serine protease Omi/HtrA2 is involved in XIAP cleavage and in neuronal cell death following focal cerebral ischemia/reperfusion [J]. Neurochem Int, 2007, 50 (1) : 172 - 180.

(2014 - 02 - 17 收稿 责任编辑:洪志强)