



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2022.02.023

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2022.02.023

· 继续教育园地 ·

经颅多普勒超声在脓毒症相关性脑病中的应用

古丽菲热·塔依尔 王毅 于湘友

【摘要】 脓毒症相关性脑病(SAE)是常见的脓毒症相关器官功能障碍,尚无明确的诊断标准和特异性诊断手段,导致患者常错失最佳诊治时机,增加了病死率及不良预后。经颅多普勒超声凭借无创、可重复等优势在协助 SAE 诊断方面逐渐受到关注。其利用多普勒原理监测颅内血管血流频谱,间接反映脑血管血液动力学功能状态,进而评估 SAE 患者血管自动调节能力、血管反应性等生理特性。本文就经颅多普勒超声在 SAE 诊断中的研究进展进行综述。

【关键词】 经颅多普勒超声; 脓毒症相关性脑病; 脑血管自动调节功能; 脑血管反应性

【中图分类号】 R44

【文献标识码】 A

脓毒症是指因感染引起的宿主反应失调导致的致命性器官功能障碍,在重症医疗单元具有高发病率及死亡率^[1]。脓毒症急性期及晚期常累及中枢神经系统造成脓毒症相关性脑病(SAE),进而导致幸存者长期认知障碍和死亡率增加^[2]。SAE 定义为在没有中枢神经系统感染的证据下,由于全身感染造成宿主反应失调导致的弥漫性脑功能障碍^[3]。SAE 是重症监护病房(ICU)中最常见的脑病之一,但目前尚无统一诊断标准及特异性诊断方法,且易被镇静药物、原发疾病和其他脑病干扰,导致漏诊率高,报道发病率为 8%~70% 不等^[4]。对 SAE 患者进行早期诊断和治疗能够明显改善其预后,因此 SAE 的研究已成为近年来危重症领域关注的热点。

一、SAE 的常规诊断

SAE 的临床表现复杂多样,可从注意力及警觉性下降、饮食失调、焦虑、社交障碍等疾病状态逐渐发展至谵妄甚至昏迷^[5]。其诊断目前尚无统一标准,仍属于排他性诊断,在排除使用药物、中枢神经系统原发疾病、电解质紊乱的情况下,可以借助评分量表、神经电生理技术、影像学检查等辅助诊断。

精神状态的评估常采用相应的评分量表,对镇静患者可采用格拉斯哥昏迷量表、四分法评分、Richmond 焦虑-镇静量表进行评估;对非镇静患者多采用重症监护环境适应性量表辅助诊断;对 SAE 可疑谵妄的患者采用 ICU 意识模糊评估法进行评估。综合的神经系统检查也必不可少,评估脑膜刺激征、颈部僵硬、运动反应、肌力、肌腱反射及颅神经功能等可帮助排除其他原因引起的脑功能障碍。生物标记物如 S100 β 蛋白、神经元特异性烯醇化酶来源于损伤的神经胶质细胞及神经元,其对 SAE 的诊断及预后评估具有指导意义^[6]。脑电图为 SAE 的早期诊断及预后评估提供客观依据,临床症状严重程度与脑电图异常程度密切相关,早期以 θ 波活动为主,随病情加重依次出

现高幅度 δ 波、三相波、爆发-抑制活动、癫痫样活动、平坦波^[7]。体感诱发电位优势在于不受患者意识、睡眠及药物的影响,能准确反映中枢神经系统功能状态,SAE 时表现为 P1 振幅明显降低,S-P1 和 N1-P1 潜伏期明显延长。SAE 的影像学表现无特异性,可见皮质细胞毒性水肿、多处缺血性卒中、脑室、脑沟变窄,白质与灰质边界模糊不清,但可以帮助排除中枢神经系统其他病变^[8]。

二、SAE 的病理生理机制

SAE 以缺血性改变最为常见,进而发生多灶性坏死性白质脑病、血管周围水肿、星形细胞末端肿胀、神经细胞凋亡等病理现象。SAE 的病理生理机制尚不清楚,目前主要有以下几种学说:

1. 微循环障碍

(1)收缩血管物质分泌:SAE 病程中血管内皮激活释放的内皮素及细胞因子(如肿瘤坏死因子-过氧化物歧化酶、干扰素-过氧化物歧化酶、白细胞介素-1、白细胞介素-8 等)和中枢神经系统产生的内源性儿茶酚胺会导致脑血管阻力升高,脑血流量减少,可通过改变颅内压降低脑灌注^[9-10];(2)血管扩张功能受损:脓毒症时机体乙酰唑胺水平紊乱,大脑小动脉产生抵抗,导致动脉扩张反应性及程度均下降,脑灌注显著减少^[11];(3)灌注毛细血管密度降低:相关研究报道 SAE 时功能性脑灌注毛细血管密度降低,毛细血管与脑细胞之间氧交换不理想,常伴发代谢障碍^[12];(4)微血栓形成:机体炎症反应及细胞因子风暴破坏纤溶系统平衡,通过降低 C 反应蛋白浓度加强促凝反应并形成微血栓,进一步恶化脑血流^[13]。

2. 血管自身调节损伤

脑血管自动调节能力(CA)是指动脉血压在发生变化时,机体通过调节脑小动脉的口径使脑血管阻力发生相应变化,从而使脑血流量维持恒定的一个复杂的多因素过程。脓毒症过程中发生炎症因子风暴,作用于外周血管使其扩张,造成全身血压降低,脑灌注进而减少导致脑缺氧及高碳酸血症。然而 SAE 时血管内皮一氧化氮合成酶受抑制,一氧化氮产生减少而

基金项目:新疆维吾尔自治区高校科研计划项目(XJEDU2018J011)

作者单位:830054 乌鲁木齐,新疆医科大学第一附属医院重症医学科

通讯作者:于湘友,E-mail:yu2796@163.com

影响血管张力及血流分布,加之中枢神经系统释放的内源性儿茶酚胺,使脑血管呈持续收缩状态,削弱了低氧及高二氧化碳分压对血管刺激,小动脉舒张调节功能减弱^[10]。

3. 血脑屏障障碍

血脑屏障通过特定的机制运输营养物质、代谢产物和毒素,从而调节大脑毛细血管血流量和维持内部微环境。脓毒症引起周围毛细血管水肿(即包绕毛细血管的星形胶质细胞足突肿胀及破裂,血脑屏障通透性破坏),不仅导致营养物质代谢发生紊乱,还会引起水运输障碍,进而造成脑水肿及神经组织继发损伤。

4. 神经血管解耦联

神经血管耦合是一种脑内血管调节机制,其根据活跃神经元对能量及氧气的需求调节局部脑血流量,故也被称为脑代谢调节。神经血管单元由脑实质细胞(如神经元、星形胶质细胞、小胶质细胞)、周细胞及血管内皮细胞构成,其参与控制神经血管耦合机制。在脓毒症时,炎症反应介导微循环障碍,神经血管单元受损进而发生神经血管解耦联,影响脑血流供应并导致代谢物质产物蓄积^[14]。

5. 其他病理生理改变

其他机制包括氧自由基介导氧化应激反应,破坏细胞并损伤线粒体;线粒体功能障碍,造成代谢衰竭、钙超载和诱导凋亡;高浓度谷氨酸造成兴奋性中毒,损伤神经元;氨基酸与神经递质稳态受损等。对 SAE 病理生理机制的研究目前处于初级阶段,仍有许多问题尚待完善。

三、经颅多普勒超声

经颅多普勒超声(TCD)具有无创、可重复、费用低等优势,其借助脉冲多普勒技术经特定的颅骨透声窗发射特定声波,获得颅底动脉的血液动力学参数,从而评估颅内压增高程度、脑灌注情况和脑血管的功能状态,在各类脑血管病变患者的临床诊断及预后判断方面得到广泛应用。

TCD 监测可获得各类参数,其中收缩期血流速度(V_s)指心脏收缩时血管达到的最高血流速度,可反映体循环总血流量, V_s 降低提示脑灌注不足;舒张期血流速度(V_d)指心脏舒张期末期的血流速度,反映血管远端的阻力, V_d 降低提示脑血管外周阻力增加;平均血流速度(V_m)由 V_s 和 V_d 计算获得,即 $V_m = (V_s + 2V_d)/3$,受到体循环和血管阻力等多种因素影响,能够更加准确评估脑灌注;搏动指数[PI, $PI = (V_s - V_d)/V_m$]和阻力指数[RI, $RI = (V_s - V_d)/V_s$]均由血流速度计算获得,能够直观反映脑血管外周阻力,正常情况下颅内血管为相对低搏动性频谱,PI 为 0.6~1.0,RI 为 0.5~0.8。疾病状态下各参数会发生相应改变。

四、TCD 在 SAE 诊断中的应用

SAE 时乳酸及二氧化碳等代谢产物蓄积、血管周围神经末梢释放介质、血管自动调节机制损伤等均会造成脑血流量(CBF)改变,进而影响正常脑功能和神经元完整性。TCD 能够及时捕捉血管及血流相对变化,通过对脑血管血流速度的监测,间接反映 CBF 局部变化、脑血管自动调节和二氧化碳反应

性等生理特性,在指导 SAE 患者的临床诊断上发挥重要价值。有研究比较了 SAE 患者与脓毒症未合并脑病患者 TCD 各项指标,结果表明 SAE 患者的 V_m 和 V_d 增加,PI 和 RI 降低;诊断 SAE 临床效能方面, V_d 的敏感度为 93.5%、特异度为 58.3%,PI 的敏感度为 58.3%、特异度为 96.8%,RI 的敏感度为 58.3%、特异度为 96.8%^[15]。另一项研究分别对 75 例 SAE 及单纯脓毒症无 SAE 儿童患者进行 TCD 监测,发现 SAE 儿童患者的 PI 和 RI 显著升高,ROC 曲线分析结果提示其对脓症患者死亡率有较高预测价值^[16]。

1. TCD 评估 SAE 脑灌注改变

TCD 不能直接测量 CBF,但常以大脑中动脉(MCA)平均血流速度间接反映 CBF,进而评价脑灌注。国内相关研究报道,SAE 状态下脑血管收缩影响脑灌注,TCD 检测 MCA 血流速度对早期发现 SAE 有重要的客观指导意义^[17]。SAE 患者存在脑灌注不足,以 MCA 的灌注状态作为“窗口”监测 TCD 各项参数变化对临床诊断具有参考价值,并能为临床医生调整个体化 MAP 提供可靠依据,从而保护神经系统和脏器功能。然而 El Shimy 等^[18]对 200 例存在产前危险因素的新生儿产后第 1 天进行 TCD 检测,却发现出现 SAE 的新生儿 MCA 的 V_s 和 V_d 均增高,RI 降低,提示 CBF 增加是新生儿 SAE 的预测因子。

2. TCD 评估脑血管自动调节功能

CA 是保护脑组织避免在低或高灌注时受到潜在破坏的稳态机制。SAE 时 CA 受损,大脑小动脉无法根据平均动脉压(MAP)的变化调节口径以维持稳定的 CBF,导致大脑微循环改变,局部的神经血流不能满足神经代谢的需求,从而影响大脑正常功能的发挥。有研究通过 TCD 获得脑血管自动调节指数 Mxa (即 MAP 与 MCA 平均血流速度的皮尔逊相关系数)以评估 CA,结果显示多数 SAE 患者的 Mxa 为正值,CA 受损,脑血管不能根据血压波动作出相应变化^[19]。另一项研究也将 $Mxa > 0.3$ 作为 CA 损伤的标准,结果表明 83% 的脓症患者存在脑血管自动调节功能障碍^[20]。且有进一步研究报道,脓症患者伴发高碳酸血症会加重血管自动调节功能障碍^[21]。

脓毒症状态下,CA 的静态性能(即 CBF 对 MAP 较长时间变化做出的反应,如血管活性药物)和动态性能(即 CBF 对 MAP 短时间急剧变化做出的反应,如体位改变)发生分离。一项借助 TCD 获得 MCA 血流速度与 MAP 自发振荡的传递函数分析结果显示,脓毒症患者的静态自我调节维持不变,而动态自我调节在脓毒症早期先代偿性增强,后随时间延长再减弱^[22],提示 SAE 时自主神经系统或压力感受器反射弧失调优先影响动态路径,因此多采用动态 CA 随 MAP 波动变化反映 CA 功能状态。通过 TCD 获得 CA 功能状态参数,以其指导调整血压可能是预防 SAE 发生的新靶点。

3. TCD 评估脑血管反应性

TCD 可以通过衡量脑血管最大舒张能力及脑血管舒张反应时程参数间接反映脑血管反应性(即脑血管舒缩反应)。TCD 动态监测的血流动力学参数提示,与既往无脑血管病变的非脓症患者相比,SAE 患者在给予乙酰唑胺治疗后血管流速增加不明显,血管反应性减弱,提示 SAE 患者脑小动脉在血管舒张刺激的反应上强度降低,进程减慢^[23]。但另一项在匈牙利

进行的研究纳入了 32 例重症患者,对脓毒症组患者及无脑血管疾病的健康对照组患者同样静脉给予乙酰唑胺,采用 TCD 测定血流速度结果显示,脓毒症组与对照组在脑血管舒张能力及舒张反应时程上比较差异无统计学意义,表明严重脓毒症患者脑血管反应性并未受损^[24]。TCD 在反映脓毒症脑血管反应性方面具有较高的临床应用价值,而研究结果的差异性可能与脓毒症病程阶段相关,后期需要行进一步研究明确结论。

脓毒症时各类炎症介质和神经递质作用于动脉内皮细胞可能引起血管痉挛,TCD 是评估痉挛发生及严重程度的有效工具。Straver 等^[25]提出脓毒症患者的 Lindegaard 比值(即 MCA 平均血流速度除以颅内颈内动脉血流速度) >1.8 时可以辅助诊断 SAE 时区域脑血管发生痉挛,且会在 RI 最低时发生窃血现象。也有研究通过 TCD 计算脑血流速度百分比变化,发现脓毒症患者血管自身调节功能完整但脑血管反应性下降,得出脓毒症患者血管麻痹的结论^[26]。

4. TCD 评估脓毒症相关性谵妄

谵妄是 SAE 最典型的临床表现,在 SAE 早期发生谵妄常提示病情恶化及预后不良。谵妄发生的原因是 SAE 早期大脑自动调节紊乱,大脑微循环发生改变。动态观察 TCD 的 Mxa 参数发现,CA 障碍的脓毒症患者中 76% 伴发脓毒症相关性谵妄,提示血管自动调节受损可能是脓毒症相关性谵妄的触发机制^[20]。

SAE 患者由于阻力性小动脉的收缩,平均血流速度及舒张期血流速度降低,静息状态下的 PI 升高。相关研究证实,PI 是 SAE 发生谵妄的独立风险因素,脓毒症早期表现如高 PI(即 $PI > 1.3$) 伴 MCA 平均血流速度及脑血流指数低与 SAE 谵妄发生率升高相关^[27-28]。国内一项研究也证实,PI 及舒张末期血流速度对诊断 SAE 早期谵妄发生具有较高的准确性及精确度^[15]。

五、小结

尽管对 SAE 的研究不断发展更新,但目前仍无明确的诊断标准。TCD 通过 Vm、Vd、PI、RI 等参数间接反映 SAE 患者脑灌注减少、CA 障碍、脑血管反应性降低、脓毒症相关性谵妄等病理变化,丰富了 SAE 的诊断方式,为指导临床治疗提供重要依据。TCD 在 SAE 诊断及预后评估等方面可能存在更广泛的前景,有待进一步去探索和发现。

参 考 文 献

- [1] Fleischmann C, Scherag A, Adhikari NK, et al. Assessment of Global Incidence and Mortality of Hospital-treated Sepsis. Current Estimates and Limitations[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2016, 193(3): 259-272.
- [2] Iwashyna TJ, Ely EW, Smith DM, et al. Long-term cognitive impairment and functional disability among survivors of severe sepsis[J]. JAMA, 2010, 304(16): 1787-1794.
- [3] 郑毅隽, 钟鸣. 脓毒症相关性脑病: 现状与展望[J]. 临床内科杂志, 2021, 38(9): 577-579.
- [4] Bartynski WS, Boardman JF, Zeigler ZR. Posterior reversible encephalopathy syndrome in infection, sepsis, and shock[J]. Am J Neuroradiol, 2006, 27(10): 2179-2190.
- [5] Zampieri FG, Park M, Machado FS. Sepsis-associated encephalopathy: not just delirium[J]. Clinics, 2011, 66(10): 1825-1831.
- [6] Yao B, Zhang LN, Ai YH, et al. Serum S100 β 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.
- [7] Berisavac II, Padjen VV, Ercegovac MD, et al. Focal epileptic seizures, electroencephalography and outcome of sepsis associated encephalopathy-A pilot study[J]. Clin Neurol Neurosurg, 2016, 148: 60-66.
- [8] Stubbs DJ, Yamamoto AK, Menon DK. Imaging in sepsis-associated encephalopathy-insights and opportunities[J]. Nat Rev Neurol, 2013, 9(10): 551-561.
- [9] Burkhart CS, Siegemund M, Steiner LA. Cerebral perfusion in sepsis[J]. Crit Care, 2010, 14: 215.
- [10] Taccone FS, Scolletta S, Franchi F, et al. Brain perfusion in sepsis[J]. Curr Vasc Pharmacol, 2013, 11: 170-86.
- [11] Szatmári S, Végh T, Csomós A, et al. Impaired cerebrovascular reactivity in sepsis-associated encephalopathy studied by acetazolamide test[J]. Crit Care, 2010, 14(2): R50.
- [12] Taccone FS, Su F, De Deyne C, et al. Sepsis is associated with altered cerebral microcirculation and tissue hypoxia in experimental peritonitis[J]. Crit Care Med, 2014, 42(2): e114-e122.
- [13] Vachharajani V, Cunningham C, Yoza B, et al. Adiponectin-deficiency exaggerates sepsis-induced microvascular dysfunction in the mouse brain[J]. Obesity, 2012, 20: 498-504.
- [14] Rosengarten B, Krekel D, Kuhnert S, et al. Early neurovascular uncoupling in the brain during community acquired pneumonia[J]. Crit Care, 2012, 16(2): R64.
- [15] 艾美林, 黄立, 冯清, 等. 经颅多普勒超声在早期诊断脓毒症相关性脑病中的临床意义[J]. 中华内科杂志, 2019, 58(11): 814-818.
- [16] 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, 20(8): 450.
- [17] 王齐芳, 刘榕, 韩家裕, 等. 脓毒症脑病患者脑血流速度和脑电活动变化及临床意义[J]. 赣南医学院学报, 2014, 34(3): 398-399, 403.
- [18] El Shimy MS, El-Raggal NM, El-Farrash RA, et al. Cerebral blood flow and serum neuron-specific enolase in early-onset neonatal sepsis. Pediatr Res[J]. 2018, 84(2): 261-266.
- [19] Crippa IA, Subirà C, Vincent JL, et al. Impaired cerebral autoregulation is associated with brain dysfunction in patients with sepsis[J]. Crit Care, 2018, 22(1): 327.
- [20] Schramm P, Klein KU, Falkenberg L, et al. Impaired cerebrovascular autoregulation in patients with severe sepsis and sepsis-associated delirium[J]. Crit Care, 2012, 16(5): R181.
- [21] 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.
- [22] Berg RM, Plovsing RR, Ronit A, et al. Disassociation of static and dynamic cerebral autoregulatory performance in healthy volunteers after lipopolysaccharide infusion and in patients with sepsis[J]. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol, 2012, 303(11): R1127-R1135.
- [23] Szatmári S, Végh T, Csomós A, et al. Impaired cerebrovascular reactivity in sepsis-associated encephalopathy studied by acetazolamide test[J]. Crit Care, 2010, 14(2): R50.
- [24] Fülesdi B, Szatmári S, Antek C, et al. Cerebral vasoreactivity to acetazolamide is not impaired in patients with severe sepsis[J]. J Crit Care, 2012, 27(4): 337-343.
- [25] Straver JS, Keunen RW, Stam CJ, et al. Transcranial Doppler and systemic hemodynamic studies in septic shock[J]. Neurol Res, 1996, 18(4): 313-318.
- [26] Terborg C, Schummer W, Albrecht M, et al. Dysfunction of vasomotor reactivity in severe sepsis and septic shock[J]. Intensive Care Med, 2001, 27(7): 1231-1234.
- [27] 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.
- [28] 韩耀国, 孙跃喜, 叶明荣, 等. 经颅多普勒超声评估脓毒症相关性谵妄的临床研究[J]. 安徽医药, 2018, 22(11): 2191-2194.

(收稿日期: 2021-03-13)

(本文编辑: 张一冰)