

引用:谭文章,邓竣,伍大华,万荣文.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.

脓毒症相关性脑病的 中医药治疗作用机制研究进展

谭文章¹,邓竣²,伍大华²,万荣文²

(1. 湖南中医药大学,湖南 长沙,410208;

2. 湖南省中医药研究院附属医院,湖南 长沙,410006)

[关键词] 脓毒症相关性脑病;中医药疗法;综述;学术性

[中图分类号] R277.728⁺.9 [文献标识码] A DOI:10.16808/j.cnki.issn1003-7705.2023.08.044

脓毒症相关性脑病(sepsis-associated encephalopathy, SAE)是一种急性和弥漫性的脑功能障碍,为常见的危急重症。其以意识改变、行为异常为主要特征,表现为谵妄、焦虑、抑郁、睡眠障碍、昏迷、癫痫发作或局灶性神经系统体征^[1]。SAE病理生理机制尚不明确,目前认为该病由多种因素参与且相互影响,主要涉及神经炎症、神经细胞功能和信号传导的改变、血脑脊液屏障(BBB)功能受损、脑灌注和代谢的改变、氧化应激等^[2]。SAE诊断尚缺乏统一标准,主要依靠各种评分量表进行意识形态评估[包括蒙特利尔认知评估量表(MoCA)、躁动-镇静量表、格拉斯哥昏迷评分(GCS)等]、生物学标志物[神经元特异性烯醇化酶(NSE)、钙结合蛋白B(S100B)、钙结合蛋白A8、胶质纤维酸性蛋白、泛素C末端Hydrolase-L1等]、脑电图、脑脊液检查、脑成像、经颅多普勒超声、近红外光谱等辅助检查帮助诊断^[3-4]。SAE暂无靶向治疗,临床治疗以使用覆盖病原体的抗生素进行抗感染为主,以及合理补液、控制血压和血糖等对症支持治疗。经研究确定褪黑素、右美托咪定可改善认知功能障碍,已获准用于其他适应证的药物及营养补充液有他汀类药物、左旋多巴、多西环素/米诺环素和其他非细菌性抗生素、 β -羟基丁酸酯和棕榈酰乙醇酰胺^[5]。

中医学根据本病焦虑、谵妄、昏迷等临床表现,多将其归属于“神昏”范畴。并认为,神昏病因复杂,内伤或外感的疾病发展过程中均可能出现神昏

症状,主要与温、热、湿无形之邪及痰、瘀有形之邪有关,病位在心脑清窍,与肝、脾、肾关系密切。中药及针灸是本病常见的中医学治疗手段,现将近年来中医药治疗SAE的相关作用机制研究概况综述如下。

1 中 药

1.1 中药有效成分 近年来,研究学者们发现诸多中药或其有效成分可用于治疗SAE。如大株红景天可降低SAE患者血清和脑脊液中S100B蛋白浓度,减轻炎症反应^[6]。大黄可使基质金属蛋白酶2和基质金属蛋白酶9表达下降,基质金属蛋白酶抑制剂表达升高,从而改善脓毒症后BBB通透性,提高SAE大鼠神经行为学分值^[7]。大黄素是大黄的主要有效单体成分,可降低脓毒症小鼠血浆中S100B、NSE、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)和白细胞介素-6(IL-6)的水平,降低脑组织中乙酰胆碱酯酶的水平,具有神经保护作用,其机制可能与大黄素激活胆碱能抗炎通路和抑制炎症反应有关^[8]。大黄素也可以通过激活脑源性神经营养因子/酪氨酸激酶受体B信号通路来改善SAE小鼠的认知功能障碍,抑制病理损伤和炎症反应,抑制细胞凋亡,促进自噬^[9]。补骨脂酚是补骨脂的一种有效单体成分,可改善脓毒症引起的脑水肿,减轻脓毒症对BBB的破坏,保护作用的发挥主要由其抗炎症、抗氧化和抗凋亡作用介导^[10]。川芎嗪即四甲基吡嗪,是从中药川芎中提取的单体有效成分。朱浩等^[11]通过大

基金项目:湖南省教育厅科学研究项目(20C1436)

第一作者:谭文章,女,2021级硕士研究生,研究方向:中医防治脑病

通信作者:邓竣,男,医学博士,医师,研究方向:中医防治神经危重症,E-mail:511237248@qq.com

鼠实验发现川芎嗪减轻 SAE 的机制可能与抑制海马神经元自噬有关,可升高海马自噬相关蛋白轻链 II/I 比值,上调自噬特异性基因 Beclin-1 表达,下调自噬相关蛋白 p62 表达。另有研究发现,川芎嗪可保护血脑屏障、减轻炎症反应和抑制氧化亚氮系统,降低 TNF- α 、IL-1b、IL-6、丙二醛和一氧化氮水平,保护椎板和大脑皮质,抑制氧化亚氮系统指标诱导型一氧化氮合酶和内皮一氧化氮合酶,减轻脑组织损伤,提高生存率^[12]。甘草酸是甘草有效单体成分,可通过降低血清高迁移率族蛋白 B1 (HMGB1) 水平,抑制促炎细胞因子的释放和表达,减轻过度的炎症反应^[13]。人参皂苷可以通过上调核因子 E₂ 相关因子 2 (Nr2)/血红素加氧酶-1 (HO-1) 的表达来抑制氧化应激作用和细胞凋亡,调节脑神经炎症反应,减轻 SAE 的脑损伤^[14-15]。淫羊藿苷是淫羊藿茎及叶中提取的有效药理成分,可调控机体免疫功能及炎症反应,李剑等^[16]通过实验表明淫羊藿苷可上调海马组织中沉默信息调节因子 6 表达,下调 TNF- α ,减轻海马组织的炎症反应,从而改善 SAE。小檗碱(黄连素)是从黄连中分离的一种季铵生物碱,可降低海马中 TNF- α 、IL-1 α 和补体 C1qA 的表达水平,通过调节 HMGB1 信号通路抑制小胶质细胞应激的 A1 星形胶质细胞和新神经元的衰退,从而减轻脓毒症诱导的认知障碍^[17]。桑色素是桑皮的一种有效单体成分,对脓毒症小鼠具有抗炎和抗神经退行性变的作用,可下调脓毒症小鼠血清中 IL-6、单核细胞趋化蛋白-1、TNF- α 和 IL-10 的表达,抑制小胶质细胞的活化;还可通过降低糖原合成酶激酶 3 β 活性,提高蛋白磷酸酶 2 活性,降低微管相关蛋白磷酸化水平,减少 β -淀粉样蛋白沉积,保护突触完整性^[18]。石杉碱甲是千层塔的一种有效单体成分,可调节胆碱能神经系统功能,减轻神经炎症^[19]。冰片可抑制神经炎症,阻断脑内丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 和转录因子 κ B 的激活,减轻脂多糖诱导的脓毒症早期的脑损伤^[20]。

1.2 中药方 安宫牛黄丸具有清热解毒、醒神开窍之效,广泛运用于临床危急重症。梁群等^[21]通过临床观察发现,相比对照组,安宫牛黄丸治疗组的凝血功能指标(血小板、D-二聚体)、白细胞介素-1 水平更低,GCS、MoCA 评分更优。邓晰明等^[22]通过大鼠实验发现安宫牛黄丸组的白细胞、NSE、S100B 水平及脑组织 IL-6、TNF- α 的 mRNA 表达均明显

降低,神经细胞核固缩深染及组织疏松水肿情况较脓毒症组明显减轻,说明安宫牛黄丸可有效保护脑神经以及减轻认知功能障碍并发症。安宫牛黄丸与生大黄组成的牛黄承气汤具有清热醒脑、通腑泄热之效,戴春钦等^[23]临床发现,其可降低患者 NSE 及炎症因子水平,提高 GCS 评分,改善意识状态。清瘟败毒饮是中医治疗气营两燔证的代表方剂,具有清热解毒、凉血散瘀之效。郑福奎等^[24]实验证明,清瘟败毒饮可减轻 SAE 大鼠的炎症反应,改善神经功能,其机制可能是抑制炎症因子(TNF- α 、IL-6)和白三烯 B₄,调控 Toll 样受体 4 介导的炎症信号通路。涤痰醒脑承气汤具有涤痰醒脑、攻下泻浊之效,梁道业等^[25]、马春林等^[26]通过临床对照实验发现,该方可改善慢性健康评分及 GCS 评分,降低 NSE、C 反应蛋白(CRP)、钙结合蛋白水平,可抑制过度炎症反应、拮抗炎症因子、改善脑功能。高戎等^[27]临床观察发现,大承气汤可通过降低同型半胱氨酸、乳酸(Lac)、降钙素原(PCT)的水平,改善 SAE 患者的认知功能障碍。张云海等^[28]临床研究发现,通窍活血方能通过调节神经元细胞内钙离子浓度,减少神经细胞损伤;清除氧自由基,降低再灌注损伤,促进神经细胞修复;抑制炎症反应,减轻脑细胞水肿;改善脑血管微循环,防止微血栓形成;改善代谢,降低氧耗,提高脑组织对缺氧的耐受性。窦莉^[29]通过临床及大鼠实验研究发现,加味益神启窍方可调节胆碱能系统、减轻全身炎症及神经炎症反应、增强免疫力、缩短血管活性药物的使用时间,减轻脑损伤,改善脑功能。

1.3 中成药制剂 醒脑静注射液由人工麝香、栀子、郁金、冰片等药物组成,具有清热解毒、凉血活血、开窍醒脑的功效。有研究表明,醒脑静注射液可降低 NSE、IL-6、CRP、PCT 水平,减少脑神经细胞的凋亡,改善脑电图,提高 GCS 评分,减轻脑水肿,促进血脑屏障的重建,提高 28 d 生存率;联合连续肾脏替代疗法能更有效控制炎症反应,缩短退热及恢复意识时间^[30-32]。血必净注射液是由红花、芍药、川芎、丹参、当归组成的中成药制剂,具有抗炎、抗凝之效,还可提高免疫力,缩短 SAE 患者住院时间^[33]。参附注射液是红参、黑顺片提取物,可上调 B 细胞淋巴瘤 2 表达,下调促凋亡分子 Bid 蛋白、t-Bid 和血清半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶 9 的表达,减轻脓毒症诱导的线粒体损伤^[34]。

2 针 灸

针灸作为中医学的特色治疗,已广泛应用于中枢神经系统疾病的临床治疗。百会、印堂、内关、神门、水沟等穴位具有醒神开窍、安神定志等功效,可通过调节神经递质、胆碱能神经系统功能、氧自由基代谢等起到治疗中枢神经系统疾病的作用。刺激百会、水沟可开窍启闭、醒脑复神,电针百会、水沟可上调脑红蛋白表达以及正性调控 P38MAPK 信号通路,促进神经元突触生长、抑制神经元凋亡,抑制炎症反应,能有效改善 SAE 患者脑功能,对 SAE 患者具有积极的脑保护作用,可明显升高 GCS 及 MoCA 评分^[35]。足三里可理气安神,有抗炎、改善认知功能障碍之效,李秀娟等^[36]实验表明,电针足三里可以有效地降低脓毒症小鼠术后炎症因子、应激反应指标的释放量,有效保护小鼠脑部与记忆和学习相关的海马组织,减轻脑部损伤,改善其认知功能。李艳等^[37]研究发现,电针足三里可下调海马核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 1、半胱氨酸蛋白酶 1、成孔蛋白 GSDMD 表达,抑制海马神经元焦亡,从而改善 SAE。穆蕊等^[38]通过小鼠实验发现,电针可能是通过刺激 HO-1 调节线粒体融合-分裂动态平衡来减轻 SAE 小鼠认知功能障碍,HO-1 是一种具有防御功能的应激蛋白,不仅能调节线粒体功能减轻对海马的损伤,还能促进脓毒症海马组织中线粒体的融合,抑制线粒体分裂,改善脓毒症导致的线粒体融合-分裂动态平衡紊乱。LI C 等^[39]发现电针百会、曲池和足三里预处理可减轻海马损伤,其机制可能与减轻 SAE 大鼠海马氧化应激反应和海马突触损伤有关,氧化应激是 SAE 的重要机制,Nrf2 核转录因子在神经炎症、氧化应激等刺激下,通过 Nrf2/HO-1 信号通路诱发抗氧化应激反应,电针预处理可激活该信号通路,从而减轻海马损伤;电针预处理还可上调海马突触素和突触后致密物质-95 表达水平,升高海马 CA1 区神经元基树突和顶树突棘密度,增加锥体神经元数量,减轻海马神经元突触损伤^[37,40]。电针可通过上调海马小胶质细胞中的 PICK-TLR4 复合物来预防脂多糖诱导的神经炎症^[41]。通督调神针法治疗可以降低 IL-6、CRP 与 Lac 的水平,其机制可能与减轻脓毒症相关炎症反应,改善脑组织缺血缺氧状态有关^[42]。

3 小 结

综上所述,中医治疗 SAE 的 11 味常用中药为

大株红景天、大黄、补骨脂、川芎、甘草、人参、淫羊藿、黄连、桑皮、千层塔与冰片,7 首常用方剂为安宫牛黄丸、清瘟败毒饮、涤痰醒脑承气汤、大承气汤、牛黄承气汤、通窍活血方和加味益神启窍方,3 种常用中成药制剂为醒脑静注射液、血必净注射液及参附注射液,针灸治疗 SAE 常采用电针法刺激百会、水沟、足三里、曲池等穴位,具有清热解毒、益气活血、涤痰攻下、醒脑开窍等功效。上述研究发现,中医药治疗 SAE 可有效减轻脑组织损伤、改善意识状态、认知障碍,提高 GCS、MoCA 评分,其机制可能与以下 9 个方面有关:1) 调控炎症信号通路,降低炎症因子水平,如 TNF- α 、IL-1、IL-6 等,减轻全身炎症及神经炎症反应,改善 BBB;2) 清除氧自由基,抗氧化应激;3) 抗细胞凋亡、促进细胞自噬;4) 抑制海马神经元自噬、焦亡;5) 抑制小胶质细胞的活化;6) 调节胆碱能神经系统;7) 调节线粒体融合-分裂动态平衡;8) 抗凝,调节脑血管微循环,预防血栓形成;9) 升高海马 CA1 区神经元基树突和顶树突棘密度,增加锥体神经元数量,减轻海马神经元突触损伤,促进神经元突触生长。中医药治疗方式多样化,中药具有多成分多靶点的组成及治疗特点,可病症结合,随证灵活加减,针灸可通过经络、腧穴的传导达到内病外治的作用,可为 SAE 提供更多治疗思路,降低病死率,减少后遗症,提高生存质量。

参考文献

- [1] KEMPKER JA, MARTIN GS. The changing epidemiology and definitions of sepsis[J]. Clin Chest Med, 2016, 37(2): 165-179.
- [2] CATARINA AV, BRANCHINI G, BETTONI L, et al. Sepsis-associated encephalopathy: From pathophysiology to progress in experimental studies[J]. Mol Neurobiol, 2021, 58(6): 2770-2779.
- [3] JI MH, XIA DG, ZHU LY, et al. Short- and long-term protective effects of melatonin in a mouse model of sepsis-associated encephalopathy[J]. Inflammation, 2018, 41(2): 515-529.
- [4] REN C, YAO RQ, ZHANG H, et al. Sepsis-associated encephalopathy: A vicious cycle of immunosuppression[J]. J Neuroinflammation, 2020, 17(1): 14.
- [5] TAUBER SC, DJUKIC M, GOSSNER J, et al. Sepsis-associated encephalopathy and septic encephalitis: An update[J]. Expert Rev Anti Infect Ther, 2021, 19(2): 215-231.
- [6] 张超, 张艳敏, 瞿娟娟, 等. 大株红景天治疗脓毒症相关性脑病疗效及其对血清、脑脊液中 S100B 蛋白的影响[J]. 临床急诊杂志, 2018, 19(10): 673-676.
- [7] 郭阿茹. 中药大黄对脓毒症大鼠脑保护作用机制的研究[D]. 兰州: 兰州大学, 2018.
- [8] 董艳, 刘刚, 张力, 等. 大黄素对脓毒症小鼠急性脑损伤的神经

- 保护作用[J]. 解放军医学杂志, 2019, 44(1): 13-19.
- [9] LILI G, ZHHAO W, YUHAN M, et al. Emodin promotes autophagy and prevents apoptosis in sepsis-associated encephalopathy through activating BDNF/TrkB Signaling[J]. Pathobiology, 2022, 89(3): 135-145.
 - [10] 魏毅君, 张荣军, 罗文颖, 等. 补骨脂酚通过抑制凋亡、氧化应激和炎症反应缓解小鼠脓毒症脑病[J]. 现代生物医学进展, 2018, 18(20): 3840-3844.
 - [11] 朱浩, 陈益君, 卢子会, 等. 川芎嗪对脓毒症相关性脑病大鼠海马神经元自噬的影响[J]. 中华麻醉学杂志, 2017, 37(10): 1278-1280.
 - [12] HUANG ZS, XIE DQ, XU LJ, et al. Tetramethylpyrazine ameliorates lipopolysaccharide-induced sepsis in rats via protecting blood-brain barrier, impairing inflammation and nitrous oxide systems[J]. Front Pharmacol, 2020, 11: 562084.
 - [13] ZHAO F, FANG Y, DENG S, et al. Glycyrrhizin protects rats from sepsis by blocking HMGB1 signaling[J]. Biomed Res Int, 2017, 2017: 9719647.
 - [14] LI Y, WANG F, LUO Y. Ginsenoside rg1 protects against sepsis-associated encephalopathy through beclin 1-independent autophagy in mice[J]. J Surg Res, 2017, 207: 181-189.
 - [15] MEI X, FENG H, SHAO B. Alleviation of sepsis-associated encephalopathy by ginsenoside via inhibition of oxidative stress and cell apoptosis: An experimental study[J]. Pak J Pharm Sci, 2020, 33(6): 2567-2577.
 - [16] 李剑, 徐鑫, 郭慧, 等. 淫羊藿苷对脓毒症相关性脑病的作用机制研究[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2020, 27(2): 157-160.
 - [17] SHII J, XU H, CAVAGNARO MJ, et al. Blocking HMGB1/RAGE signaling by berberine alleviates A1 astrocyte and attenuates sepsis-associated encephalopathy[J]. Front Pharmacol, 2021, 12(12): 760186.
 - [18] XU XE, LI MZ, YAO ES, et al. Morin exerts protective effects on encephalopathy and sepsis-associated cognitive functions in a murine sepsis model[J]. Brain Res Bull, 2020, 159: 53-60.
 - [19] ZHU SZ, HUANG WP, HUANG LQ, et al. Huperzine A protects sepsis associated encephalopathy by promoting the deficient cholinergic nervous function[J]. Neurosci Lett, 2016, 631: 70-78.
 - [20] WANG L, LIANG Q, LIN A, et al. Borneol alleviates brain injury in sepsis mice by blocking neuronal effect of endotoxin[J]. Life Sci, 2019, 232: 116647.
 - [21] 梁群, 吴丽丽, 薛鸿征, 等. 安宫牛黄丸联合治疗脓毒症相关性脑病的临床观察[J]. 中华中医药学刊, 2022, 40(1): 7-9.
 - [22] 邓晰明, 邹琪, 郑胜永, 等. 安宫牛黄丸对脓毒症大鼠脑功能保护作用的机制研究[J]. 中华危重病急救医学, 2021, 33(8): 979-984.
 - [23] 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.
 - [24] 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.
 - [25] 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.
 - [26] 马春林, 王荣辉, 郑福奎. 涤痰醒脑承气汤配合西医治疗脓毒性脑病的临床观察[J]. 广西中医药, 2013, 36(2): 12-14.
 - [27] 高戎, 范赟芝, 张龙海, 等. 大承气汤对脓毒症患者认知功能障碍的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2017, 26(7): 773-775.
 - [28] 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.
 - [29] 窦莉. “加味益神启窍方”治疗脓毒症相关脑病的临床及实验研究[D]. 南京: 南京中医药大学, 2021.
 - [30] 吕苏, 李佳, 曹宝平, 等. 醒脑静注射液治疗脓毒症相关脑病的临床观察[J]. 中国中西医结合杂志, 2015, 35(7): 792-795.
 - [31] 吴冠祺, 黄永光, 霍保善. 醒脑静联合连续肾脏替代疗法对脓毒症相关性脑病的疗效评价[J]. 广州医药, 2017, 48(2): 40-42.
 - [32] 许得泽, 陈英姿. 醒脑静用于脓毒症相关脑病治疗效果及对患者血清相关指标的影响[J]. 吉林医学, 2019, 40(4): 779-781.
 - [33] LI C, WANG P, LI M, et al. The current evidence for the treatment of sepsis with Xuebijing injection: Bioactive constituents, findings of clinical studies and potential mechanisms[J]. J Ethnopharmacol, 2021, 265: 113301.
 - [34] XU P, ZHANG WQ, XIE J, et al. Shenfu injection prevents sepsis-induced myocardial injury by inhibiting mitochondrial apoptosis[J]. J Ethnopharmacol, 2020, 261: 113068.
 - [35] 郑述铭, 赵锋利, 罗苑苑, 等. 电针百会、水沟穴对脓毒症相关性脑病患者脑损伤的疗效分析[J]. 针刺研究, 2020, 45(5): 402-406.
 - [36] 李秀娟, 肖亚平, 周钰. 电针改善小鼠脓毒症后认知功能障碍作用及机制研究[J]. 陕西中医, 2021, 42(2): 139-142.
 - [37] 李艳, 章放香, 王斌. 电针对脓毒症相关性脑病小鼠海马神经元焦亡的影响[J]. 中华麻醉学杂志, 2021, 41(11): 1370-1373.
 - [38] 穆蕊, 谢子雷, 史佳, 等. HO-1在电针减轻脓毒症相关性脑病小鼠认知功能障碍中的作用: 与线粒体融合-分裂动态平衡的关系[J]. 中华麻醉学杂志, 2021, 41(12): 1506-1509.
 - [39] LI C, YU TY, ZHANG Y, et al. Electroacupuncture improves cognition in rats with sepsis-associated encephalopathy[J]. J Surg Res, 2020, 256: 258-266.
 - [40] 李翠, 宫丽荣, 穆蕊, 等. 电针对脓毒症相关性脑病大鼠海马神经元突触损伤的影响[J]. 中华麻醉学杂志, 2021, 41(3): 327-330.
 - [41] MO Y, WANG L, REN M, et al. Electroacupuncture prevents LPS-induced neuroinflammation via upregulation of PICK-TLR4 complexes in the microglia of hippocampus[J]. Brain Res Bull, 2021, 177: 295-304.
 - [42] 林武, 杨芳, 张扬, 陈晓萌, 叶柏春, 周冰之. 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.

(收稿日期: 2023-04-21)

[编辑: 王红梅, 徐琦]