

脓毒症所致脑功能障碍的研究进展

黄义洲 耿晓娟 赵文静

脓毒症和感染性休克第三版国际共识(脓毒症 3.0)定义脓毒症是机体对感染反应失调而导致威胁生命的器官功能障碍,在其发病过程中常常伴随各种器官功能障碍,尤其是大脑^[1]。脓毒症所致脑功能障碍(sepsis-induced brain dysfunction, SIBD)是指非中枢神经系统感染的脓毒症所致的弥漫性脑功能障碍,过去被称为“脓毒症相关性脑病(sepsis-associated encephalopathy, SAE)”“感染中毒性脑病”等。然而随着研究的深入以及脓毒症诊断、治疗的不断发展,有研究者认为 SAE 的定义有局限性和过于严格,因为“脑病”常常是可逆的^[2],而很多临床研究表明即使脓毒症患者存活出院,其仍可能出现长期持续性、永久性的认知功能障碍,故本文使用定义范围更广的 SIBD^[3]。SIBD 临床上主要表现为从意识混乱和谵妄到昏迷等不同程度的脑功能障碍改变,当脓症患者并发脑功能障碍时,会显著增加其发病率、死亡率和长期认知功能损害,这无疑给患者家庭和社会带来巨大的经济负担^[4-5]。尽管研究者致力于 SIBD 的相关研究已有几十年,但是 SIBD 发病机制仍不十分明确,而且临床上缺乏特异性的诊断和治疗手段。在脓毒症定义和诊断发生改变的背景下^[1],现就 SIBD 的发病机制、诊断和治疗等方面研究进展作一综述。

脓毒症所致脑功能障碍的发病机制

脑灌注异常和脑微循环障碍 正常的脑灌注压(cerebral perfusion pressure, CPP)和完整的大脑微循环是维持大脑功能正常的两个重要因素。Berg 等^[6]的研究发现,脓毒症和脓毒症休克患者脑血管自动调节功能受损,当血压发生剧烈波动时,会引起脑灌注的异常,大脑处于间歇性的低灌注或者高灌注状态,大脑低灌注会导致脑供血供氧不足而导致脑损伤,高灌注时则会引起脑出血和脑水肿。Michels 等^[7]通过大鼠盲肠结扎穿刺法(cecal ligation and puncture, CLP)构建的 SAE 模型发现脑血管内皮细胞损伤,皮层血管周围水肿明显,星形胶质细胞足突肿胀破裂,致使脑微循环障碍。Banks 等^[8]通过脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)诱导的 SAE 小鼠模型中也观察到相似的脑微循环改变。脑微循环发生障碍,加重脑灌注的减少,使大脑组织出现缺血、缺氧

性损伤。由此可见脑灌注异常和脑部微循环障碍与 SIBD 的发生密切相关。

血脑屏障障碍和内皮细胞损伤 血脑屏障(blood brain barrier, BBB)是防止有害物质进入脑内,维持中枢神经系统内环境相对稳定的保护性屏障,由脑毛细血管内皮细胞、星形胶质细胞足突和外膜构成。在 LPS 建立的脓毒症大鼠模型^[9]中发现,经尾静脉注射伊文思蓝(evans blue, EB)染料,用紫外分光光度计的方法检测到脑组织的伊文思蓝含量增加,表明脓毒症时血脑屏障通透性增加,进一步检测脑组织炎症因子(TNF- α 、IL-6、IL-1 β)的表达发现,在 SAE 组小鼠中炎症因子含量明显高于非 SAE 组、假手术组和对照组^[9]。脓毒症时脑血管内皮细胞损伤,星形胶质细胞足突水肿,引起血脑屏障通透性增加和功能障碍,从而导致外周血中炎症因子和神经毒素物质进入脑内,加重脓毒症脑组织神经炎症性损害。因此血脑屏障障碍和内皮细胞损伤在脓毒症所致脑功能障碍的发病中起到重要的作用。

细胞凋亡和代谢异常 线粒体是细胞氧化磷酸化产能和代谢的场所,线粒体功能障碍被认为是导致脓毒症器官功能障碍的细胞学原因之一^[10]。最新脓毒症休克的临床定义为脓毒症的一种形式,是指脓毒症合并出现严重的循环障碍和细胞代谢紊乱^[11],提示细胞代谢紊乱可能在脓毒症所致脑功能障碍中发挥重要作用。Jang 等^[12]通过高分辨率呼吸测量方法监测外周血细胞线粒体生物能学量的变化发现,脓毒症和脓毒症休克患者常规、最大呼吸容量和解耦联复合物 I 呼吸容量降低,而且 ATP 相关呼吸和呼吸储备量也显著减少,表明脓毒症和脓毒症休克患者存在线粒体功能障碍。动物实验中通过 CLP 建立的 SAE 小鼠模型发现脑组织线粒体功能受损,活性氧族(reactive oxygen species, ROS)生成增加,触发神经元凋亡和炎症反应^[13]。在脓毒症发病时,IL-6、TNF- α 是最重要的炎症介质,炎症反应和 ROS 的生成相互促进和发展,引起蛋白和 DNA 氧化损伤,最终导致细胞凋亡^[14]。线粒体在细胞凋亡中也起着重要的作用,线粒体可以通过释放细胞色素 C 氧化酶来启动细胞凋亡。有动物实验研究发现,脓毒症小鼠脑组织的线粒体功能降低,表现为氧化磷酸化的减少、细胞色素 C 氧化酶含量水平降低^[15]。这一系列线粒体功能障碍和细胞凋亡的病理生理变化促使了脓毒症所致脑功能障碍的发生与发展。

神经递质传递和含量异常 神经递质正常的合成和释放是确保“信息”在神经元上传导的重要环节。在脓毒症发病期间,炎症反应过程促使很多神经递质系统发生变化,如胆碱能、单胺能、谷氨酸能和神经营养通路,这些变化可导致

DOI: 10.12089/jca.2020.07.018

基金项目:吴阶平基金会恒睿基金重点课题(HRJJ2018753);江苏省“六大人才高峰”D 类资助项目(2009059)

作者单位:511518 广州医科大学附属第六医院 清远市人民医院麻醉科(黄义洲);徐州医科大学附属医院重症医学科(赵文静、耿晓娟)

通信作者:赵文静,Email: zhaowj886@163.com

脓毒症患者行为的改变,因此神经递质的变化可能在脓毒症所致脑功能障碍发病中发挥作用^[16-17]。胆碱能神经递质传递失败,特别是乙酰胆碱传递失败是用来解释脓毒症谵妄和脓毒症相关性脑病症状的一种机制^[18]。Zhu 等^[19]使用乙酰胆碱酯酶抑制剂石杉碱甲处理 LPS 诱导的 SAE 大鼠,发现石杉碱甲能防止 SAE 诱发的空间学习和记忆障碍,改善 SAE 大鼠的行为学。其他使用胆碱酯酶抑制剂多奈哌齐、利凡斯的明的动物实验研究也得出相似的结论,说明提升乙酰胆碱神经功能可以改善脓毒症所致脑功能障碍,乙酰胆碱的缺乏可能与脓毒症所致神经功能损伤有关。在 LPS 诱导的脓毒症小鼠模型中,脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)水平显著降低并伴记忆和行为障碍,当给予茴芦巴碱治疗后 BDNF 含量增加,脓毒症小鼠的记忆和行为相应地得到改善,提示 BDNF 在 SAE 的发病中可能发挥作用^[20]。谷氨酸在 SAE 中的发病机制可能与谷氨酸的兴奋毒性有关,在 LPS 诱导的 SAE 小鼠中脑组织细胞外谷氨酸含量增高。Ekladios 等^[21]通过给予辛伐他汀和吡格列酮降低 LPS 处理小鼠脑内谷氨酸的含量来改善 SAE 小鼠的认知功能障碍,提示谷氨酸水平增高可能导致脓毒症小鼠脑功能障碍发生。Li 等^[22]发现通过 CLP 建立的脓毒症小鼠模型血浆中 5-HT 水平显著升高,给予 5-HT 转运体抑制剂(帕罗西汀)降低 5-HT 的摄取率后,脓毒症小鼠的微血管障碍得到改善,间接证明 5-HT 在脓毒症所致脑功能障碍发病机制中起到一定作用。以上研究直接或间接地表明神经递质传导或含量的异常一定程度上导致了脓毒症所致脑功能障碍的发生。

炎症介质过度激活和免疫调节失衡 脓毒症在发病期间炎症系统过度激活,致炎症细胞释放 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 等炎症因子,血清炎症因子浓度升高^[23]。TNF- α 可引起脑组织中中性粒细胞浸润,与 ROS 的生成相互促进和作用诱导神经元细胞凋亡和水肿,使血脑屏障通透性增加,外周炎症因子进血液循环容易作用于中枢神经系统,引起脑组织神经炎症性损害,同时严重影响中枢神经系统多巴胺能神经传递,导致认知功能减退^[24]。IL-6 在脓毒症所致脑功能障碍中也发挥重要作用,IL-6 可以刺激脑胶质细胞环氧化酶 2 表达从而使前列腺素合成增加,特别是前列腺素 2,激活下丘脑-垂体-肾上腺轴(HPA 轴),导致患者行为的改变^[25]。Dinamarca 等^[26]使用白藜芦醇降低了脓毒症小鼠海马区细胞的凋亡和 IL-1 β 的浓度,改善小鼠的空间记忆和学习能力。

适度的免疫反应有利于机体抵抗外来异物的入侵和清除病原体,调节炎症反应。然而,脓毒症期间机体免疫系统往往是失调的, Lu 等^[27]回顾性分析了 ICU 收治的 86 例严重脓毒症患者的临床资料,根据是否存在脓毒症所致的脑功能障碍,分为 SAE 组和非 SAE 组,结果显示相对于非 SAE 组,SAE 组患者 CD4⁺ 和 CD8⁺ T 淋巴细胞比例较低,而 NK 细胞的比例较高,使用二元回归模型分析显示 CD4⁺ T 淋巴细胞的百分比是 SAE 发生的独立危险因素之一,提示免疫失

衡在 SAE 的发生和发展中起重要作用,CD4⁺ T 淋巴细胞的比例是严重脓症患者发生脑功能障碍的有力预测因子。Andonegui 等^[28]研究肺炎链球菌的脓毒症小鼠模型,发现脓毒症小鼠脑的活体成像显示中性粒细胞和 CCR2⁺ 炎性单核细胞聚集增加(后者更明显),伴随着细微的小胶质细胞活化,而阻止 CCR2⁺ 炎性单核细胞聚集后,可以减少小胶质细胞活化和其他神经炎症的迹象,并防止小鼠感染后出现认知障碍的迹象。另外,采用 CLP 的方法建立的脓毒症大鼠模型中,应用抑制 C5a 补体因子的作用可以防止血脑屏障的功能障碍并且改善脓毒症相关性脑病的病理生理改变^[29]。

脓毒症所致脑功能障碍的诊断

在临床上,SIBD 的诊断是一个排除性诊断。存在颅脑外感染的证据是诊断的先决条件,其次排除药物的影响以及其他可能引起的脑功能障碍的疾病和原因,如:中枢神经系统的直接感染(脑膜炎、脑脓肿)、头部外伤、其他中枢神经系统疾病(癫痫)、颅脑实质性病变以及水电解质紊乱等,并与心、肝、肾、肺等器官引起的脑功能异常相互鉴别。然而,许多临床研究发现多重危险因素导致了在重症监护室内大部分患者出现脑功能障碍,因此危重症相关的脑功能障碍通常是多病因的^[30]。

精神状态的改变是诊断 SIBD 的基础,然而大部分脓症患者都使用镇静药物,这使得患者神经系统紊乱的症状往往被药物的作用所掩盖,这是识别脓毒症脑功能障碍临床表现的主要困难。目前,临床上常常采用 ICU 谵妄意识状态评分法(confusion assessment method for the ICU, CAM-ICU)、格拉斯哥昏迷评分量表(glasgow coma scale, GCS)、四分法评分(full outline of unresponsiveness, FOUR)或 Richmond 焦虑-镇静评分(richmond agitation sedationscale, RASS)等有效的诊断方法来评估患者的精神状态、疾病病程以及死亡率^[31]。

全面的神经系统查体,完善的影像学检查、实验室检查以及其他辅助检查有利于进一步诊断脓毒症所致的脑功能障碍。评估肌力、肌张力、脑膜刺激征、病理征、语言、深浅反射等神经系统查体可以排除部分其他原因引起的脑功能障碍。评估眼球运动、瞳孔大小和反射、浅反射如角膜反射、疼痛刺激反射、吞咽反射等对于评估脓毒症患者在镇静水平时意识改变十分重要^[32]。脑脊液检查可以有助于排除中枢神经系统感染的疾病,多数患者的脑脊液检查都是正常的,只有少部分患者脑脊液中蛋白含量增加,但是细胞计数和糖含量正常,因此脑脊液的变化缺乏特异性。当临床评估患者脑功能障碍比较困难时,脑电图(electroencephalogram, EEG)可以作为诊断脓症患者脑功能障碍较为敏感的工具,并且连续测量 EEG 可发现 SIBD 的演变过程,随着 SIBD 严重程度的增加,脑电图可能显示脑活动逐渐减慢,从 θ 波(4~8 Hz)的轻度减慢到扩散的 δ 波(≤ 4 Hz),广义三相波,广义爆发抑制模式(交替的电压扩散减少与更高电压波的爆发)或 EEG 抑制^[33]。脓毒症脑功能障碍患者脑部 CT 和 MRI 的改变在疾病早期没有特异性,在急性期 MRI 可发现不同程

度的血管源性水肿,缺血性病变等,而 CT 表现是多样的,主要表现脑室脑沟变窄,甚至消失,白质和灰质边界模糊不清等^[34]。经颅彩色多普勒超声(TCD)是简单和无创检查,可以实时地监测颅内血流变化情况^[35]。Pierrakos 等^[36]研究发现,当动脉搏动指数(pulse index, PI) ≥ 1.3 时在临床实践中可以作为发生谵妄的警戒值。脓毒症和脓毒性休克患者血清 S100 β 蛋白和神经元特异性烯醇化酶(neurone specific enolase, NSE)的含量升高,但是其他中枢神经系统病变时两者含量也会升高,所以血清 S100 β 蛋白和 NSE 浓度对于诊断脓毒症所致脑功能障碍的特异性仍存在争议^[37]。

脓毒症所致脑功能障碍的治疗

临床上对于脓毒症所致的脑功能障碍尚无特异性治疗手段,主要采取病因治疗、对症治疗和支持治疗。早期应用抗生素,控制感染,减轻全身炎症反应,维持血流动力学平稳、恢复正常的脑灌注,早期识别和处理谵妄,积极进行器官保护治疗。此外还要祛除诱发脑功能障碍的因素:低体温、低血压、血氧不足、高碳酸血症、新陈代谢和水电解质紊乱等。

临床研究和动物实验研究发现右美托咪定对脓毒症具有脑保护作用,可能与右美托咪定抗炎、调节免疫等作用有关^[38-39]。最新脓毒症治疗指南并无明确推荐的镇静药物,基于目前的研究,右美托咪定可能更适合用于行机械通气的脓毒症患者的镇静治疗^[40]。Han 等^[41]利用电针疗法通过抑制神经炎症和氧化应激来预防 LPS 诱导的认知功能障碍,有望成为治疗脓毒症所致脑功能障碍的新技术,但是该技术目前只停留在动物实验阶段。他汀类药物具有减轻神经炎症反应的作用,有研究表明服用他汀类药物可以降低重症患者谵妄的发生率^[42],动物研究也发现辛伐他汀可以通过降低谷氨酸的含量和减少氧化应激的作用来改善脓毒症小鼠的认知功能^[21]。Wang 等^[43]观察到冰片通过抑制 P-p65 和 p38 信号来减轻 LPS 诱导的脓毒症小鼠的脑神经元和小胶质细胞炎症,体外检查证实,冰片对神经元和小胶质细胞的保护作用及其对 P-p65 和 p38 通路的抑制作用是直接的。以上这些研究将会为脓毒症所致脑功能障碍的治疗方法带来提供新的依据。

小 结

SIBD 是 ICU 常见的脑功能障碍之一,脓毒症并发脑功能障碍增加患者的死亡率,幸存者常常遗留长期认知功能障碍,严重影响患者的生活质量。目前,脓毒症 3.0 的诊断已从感染引起的全身炎症反应转向机体对感染反应失调导致危及生命的器官功能障碍,强调了感染导致宿主产生内环境稳态失衡,存在潜在的生命威胁,提示其病理机制可能更复杂,而脓毒症所致脑功能障碍发病的触发点仍是炎症反应,病理生理机制十分复杂,尚未阐明核心机制,临床表现多样化,许多诊断方法和实验室指标缺乏特异性,相应地缺乏特

异有效地治疗方法。因此需要继续对脓毒症所致脑功能障碍的发病机制进行更深入的基础和临床研究,找出脑功能障碍与炎症反应之间的关键靶点,实施特异性阻断,这可能是治疗脓毒症所致脑功能障碍最值得探索的目标和最有研究价值的方向。

参 考 文 献

- [1] Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3). *JAMA*, 2016, 315(8): 801-810.
- [2] Adam N, Kandelman S, Mantz J, et al. Sepsis-induced brain dysfunction. *Expert Rev Anti Infect Ther*, 2013, 11(2): 211-221.
- [3] Iwashyna TJ, Ely EW, Smith DM, et al. Long-term cognitive impairment and functional disability among survivors of severe sepsis. *JAMA*, 2010, 304(16): 1787-1794.
- [4] Chaudhry N, Duggal AK. Sepsis associated encephalopathy. *Adv Med*, 2014, 2014: 762320.
- [5] Iacobone E, Bailly-Salin J, Polito A, et al. Sepsis-associated encephalopathy and its differential diagnosis. *Crit Care Med*, 2009, 37(10 Suppl): S331-336.
- [6] Berg RM, Plovsing RR, Bailey DM, et al. Dynamic cerebral autoregulation to induced blood pressure changes in human experimental and clinical sepsis. *Clin Physiol Funct Imaging*, 2016, 36(6): 490-496.
- [7] Michels M, Vieira AS, Vuolo F, et al. The role of microglia activation in the development of sepsis-induced long-term cognitive impairment. *Brain Behav Immun*, 2015, 43: 54-59.
- [8] Banks WA, Gray AM, Erickson MA, et al. Lipopolysaccharide-induced blood-brain barrier is rupture: roles of cyclooxygenase, oxidative stress, neuroinflammation, and elements of the neurovascular unit. *J Neuroinflammation*, 2015, 12: 223.
- [9] Sewal RK, Modi M, Saikia UN, et al. Increase in seizure susceptibility in sepsis like condition explained by spiking cytokines and altered adhesion molecules level with impaired blood brain barrier integrity in experimental model of rats treated with lipopolysaccharides. *Epilepsy Res*, 2017, 135: 176-186.
- [10] Brealey D, Brand M, Hargreaves I, et al. Association between mitochondrial dysfunction and severity and outcome of septic shock. *Lancet*, 2002, 360(9328): 219-223.
- [11] Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ, et al. Assessment of clinical criteria for sepsis; for the third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3). *JAMA*, 2016, 315(8): 762-774.
- [12] Jang DH, Orloski CJ, Owiredo S, et al. Alterations in mitochondrial function in blood cells obtained from patients with sepsis presenting to an emergency department. *Shock*, 2019, 51(5): 580-584.
- [13] Wu J, Zhang M, Hao S, et al. Mitochondria-targeted peptide reverses mitochondrial dysfunction and cognitive deficits in sepsis-associated encephalopathy. *Mol Neurobiol*, 2015, 52(1):

- 783-791.
- [14] Erbaş O, Ergenoglu AM, Akdemir A, et al. Comparison of melatonin and oxytocin in the prevention of critical illness polyneuropathy in rats with experimentally induced sepsis. *J Surg Res*, 2013, 183(1): 313-320.
- [15] Mantzaris K, Tsolaki V, Zakyntinos E. Role of oxidative stress and mitochondrial dysfunction in sepsis and potential therapies. *Oxid Med Cell Longev*, 2017, 2017: 5985209.
- [16] Toklu HZ, Uysal MK, Kabasakal L, et al. The effects of riluzole on neurological, brain biochemical, and histological changes in early and late term of sepsis in rats. *J Surg Res*, 2009, 152(2): 238-248.
- [17] Gunther ML, Morandi A, Ely EW. Pathophysiology of delirium in the intensive care unit. *Crit Care Clin*, 2008, 24(1): 45-65, VIII.
- [18] Comim CM, Pereira JG, Steckert A, et al. Rivastigmine reverses habituation memory impairment observed in sepsis survivor rats. *Shock*, 2009, 32(3): 270-271.
- [19] Zhu SZ, Huang WP, Huang LQ, et al. Huperzine A protects sepsis associated encephalopathy by promoting the deficient cholinergic nervous function. *Neurosci Lett*, 2016, 631: 70-78.
- [20] Chowdhury AA, Gawali NB, Munshi R, et al. Trigonelline insulates against oxidative stress, proinflammatory cytokines and restores BDNF levels in lipopolysaccharide induced cognitive impairment in adult mice. *Metab Brain Dis*, 2018, 33(3): 681-691.
- [21] Ekladios ST, El Sayed NS. Effect of pioglitazone and simvastatin in lipopolysaccharide-induced amyloidogenesis and cognitive impairment in mice; possible role of glutamatergic pathway and oxidative stress. *Behav Pharmacol*, 2019, 30(1): 5-15.
- [22] Li Y, Hadden C, Cooper A, et al. Sepsis-induced elevation in plasma serotonin facilitates endothelial hyperpermeability. *Sci Rep*, 2016, 6: 22747.
- [23] Gao R, Ji MH, Gao DP, et al. Neuroinflammation-induced downregulation of hippocampal neuregulin 1-ErbB4 signaling in the parvalbumin interneurons might contribute to cognitive impairment in a mouse model of sepsis-associated encephalopathy. *Inflammation*, 2017, 40(2): 387-400.
- [24] Erbaş O, Taşkıran D. Sepsis-induced changes in behavioral stereotypy in rats; involvement of tumor necrosis factor alpha, oxidative stress, and dopamine turnover. *J Surg Res*, 2014, 186(1): 262-268.
- [25] Dantzer R, Konsman JP, Bluthé RM, et al. Neural and humoral pathways of communication from the immune system to the brain: parallel or convergent. *Auton Neurosci*, 2000, 85(1-3): 60-65.
- [26] Dinamarca MC, Di Luca M, Godoy JA, et al. The soluble extracellular fragment of neuroligin-1 targets A β oligomers to the postsynaptic region of excitatory synapses. *Biochem Biophys Res Commun*, 2015, 466(1): 66-71.
- [27] Lu CX, Qiu T, Tong HS, et al. Peripheral T-lymphocyte and natural killer cell population imbalance is associated with septic encephalopathy in patients with severe sepsis. *Exp Ther Med*, 2016, 11(3): 1077-1084.
- [28] Andonegui G, Zelinski EL, Schubert CL, et al. Targeting inflammatory monocytes in sepsis-associated encephalopathy and long-term cognitive impairment. *JCI Insight*, 2018, 3(9).
- [29] Flierl MA, Stahel PF, Rittirsch D, et al. Inhibition of complement C5a prevents breakdown of the blood-brain barrier and pituitary dysfunction in experimental sepsis. *Crit Care*, 2009, 13(1): R12.
- [30] Cavallazzi R, Saad M, Marik PE. Delirium in the ICU: an overview. *Ann Intensive Care*, 2012, 2(1): 49.
- [31] Hosokawa K, Gaspard N, Su F, et al. Clinical neurophysiological assessment of sepsis-associated brain dysfunction: a systematic review. *Crit Care*, 2014, 18(6): 674.
- [32] Ebersoldt M, Sharshar T, Annane D. Sepsis-associated delirium. *Intensive Care Med*, 2007, 33(6): 941-950.
- [33] Piva S, McCreddie VA, Latronico N. Neuroinflammation in sepsis; sepsis associated delirium. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets*, 2015, 15(1): 10-18.
- [34] Sharshar T, Carlier R, Bernard F, et al. Brain lesions in septic shock: a magnetic resonance imaging study. *Intensive Care Med*, 2007, 33(5): 798-806.
- [35] Kulkarni AA, Sharma VK. Role of transcranial Doppler in cerebrovascular disease. *Neurol India*, 2016, 64(5): 995-1001.
- [36] Pierrakos C, Attou R, Decorte L, et al. Transcranial Doppler to assess sepsis-associated encephalopathy in critically ill patients. *BMC Anesthesiol*, 2014, 14: 45.
- [37] Nguyen DN, Spapen H, Su F, et al. Elevated serum levels of S-100 β protein and neuron-specific enolase are associated with brain injury in patients with severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med*, 2006, 34(7): 1967-1974.
- [38] Ning Q, Liu Z, Wang X, et al. Neurodegenerative changes and neuroapoptosis induced by systemic lipopolysaccharide administration are reversed by dexmedetomidine treatment in mice. *Neurol Res*, 2017, 39(4): 357-366.
- [39] 王慧娟, 侯立朝, 熊利泽. 右美托咪定对脓毒症小鼠脑损伤的保护作用. *山西医科大学学报*, 2015, 46(2): 143-147, 192.
- [40] Kawazoe Y, Miyamoto K, Morimoto T, et al. Effect of dexmedetomidine on mortality and Ventilator-Free Days in patients requiring mechanical ventilation with sepsis: a randomized clinical trial. *JAMA*, 2017, 317(13): 1321-1328.
- [41] Han YG, Qin X, Zhang T, et al. Electroacupuncture prevents cognitive impairment induced by lipopolysaccharide via inhibition of oxidative stress and neuroinflammation. *Neurosci Lett*, 2018, 683: 190-195.
- [42] Morandi A, Hughes CG, Thompson JL, et al. Statins and delirium during critical illness: a multicenter, prospective cohort study. *Crit Care Med*, 2014, 42(8): 1899-1909.
- [43] Wang L, Liang Q, Lin A, et al. Borneol alleviates brain injury in sepsis mice by blocking neuronal effect of endotoxin. *Life Sci*, 2019, 232: 116647.