

合并脓毒性脑病的严重脓毒症患者免疫状态变化的特点

陆程翔¹,孙德军¹,邱婷²

(厦门大学附属中山医院重症医学科¹、神经内科²,福建 厦门 361004)

【摘要】目的 探讨合并脓毒性脑病的严重脓毒症患者的免疫状态特点。**方法** 回顾性分析2014年1月至2017年11月在厦门大学附属中山医院ICU住院治疗的86例严重脓毒症患者的临床资料,按发生脓毒性脑病与否,将患者分为脓毒性脑病组34例和非脓毒性脑病组52例。分析T淋巴细胞亚群及NK细胞与脓毒性脑病的关系,并与其它相关临床指标进行比较。**结果** 脓毒性脑病组患者的死亡率为38.2%,显著高于非脓毒性脑病组的9.6%,差异有显著统计学意义($P<0.01$);与非脓毒性脑病组比较,脓毒性脑病组患者CD4⁺T淋巴细胞比例降低[(51.67±7.12)% vs (960.72±3.70)%],CD4⁺/CD8⁺比值下降[(1.59±0.32) vs (1.85±0.26)],NK细胞比例增高[(11.80±1.44) vs (9.19±2.36)],差异均有显著统计学意义($P<0.01$);CD4⁺T淋巴细胞比例、CD4⁺/CD8⁺比值及NK细胞比例与APACHE II评分($r=-0.854$ 、 -0.824 、 0.816 , $P<0.01$)、SOFA评分($r=-0.878$ 、 -0.853 、 0.871 , $P<0.01$)有高度相关性,与特异性神经烯醇化酶(NSE)($r=-0.738$ 、 -0.872 、 0.683 , $P<0.01$)、S-100B蛋白($r=-0.696$ 、 -0.719 、 0.795 , $P<0.01$)也存在较高的相关性。**结论** 本研究证实合并脓毒性脑病的严重脓毒症患者死亡增高,而免疫失衡是脓毒性脑病的重要特点之一。

【关键词】 脓毒性脑病;免疫失衡;严重脓毒症;CD4⁺T淋巴细胞;NK细胞

【中图分类号】 R631 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003-6350(2018)12-1664-05

Characteristics of immune status in severe septic patients with septic encephalopathy. LU Cheng-xiang¹, SUN De-jun¹, QU Ting². Intensive Care Unit¹, Neurological Department², Zhongshan Hospital Affiliated to Xiamen University, Xiamen 361004, Fujian, CHINA

[Abstract] **Objective** To investigate the characteristics of immune status in severe septic patients with septic encephalopathy (SE). **Methods** In the current retrospective study, we analyzed the clinical data of 86 patients with severe sepsis who were admitted to the Intensive Care Unit from Jan. 2014 to Nov. 2017. The patients were assigned to SE ($n=34$) and non-SE ($n=52$) groups according to the occurrence of SE. T-lymphocyte subsets and natural killer (NK) cells, representing the function of cell immune system, were assessed for their relationship with SE, and compared with other clinical predictors and biomarkers. **Results** SE group had higher mortality than non-SE group (38.2% vs 9.6%, $P=0.01$). Univariate analysis indicated lower percentage of CD4⁺ T-lymphocyte, lower CD4⁺/CD8⁺ ratio, and greater percentage of NK in the SE group compared with the non-SE group: CD4⁺ T-lymphocyte (51.67±7.12)% vs (960.72±3.70)%; CD4⁺/CD8⁺ ratio (1.59±0.32) vs (1.85±0.26), NK (11.80±1.44) vs (9.19±2.36). The percentage of CD4⁺ T-lymphocyte, CD4⁺/CD8⁺ ratio, and the percentage of NK cell showed a strong correlation respectively with APACHE II scores ($r=-0.854$, -0.824 , 0.816 , $P<0.01$; respectively), SOFA scores ($r=-0.878$, -0.853 , 0.871 , $P<0.01$; respectively), neuron-specific enolase (NSE) level ($r=-0.738$, -0.872 , 0.683 , $P<0.01$; respectively) and S-100B protein level ($r=-0.696$, -0.719 , 0.795 , $P<0.01$; respectively). **Conclusion** Septic encephalopathy implies higher mortality in patients with severe sepsis. Immune imbalance is an important characteristic in patients with septic encephalopathy.

[Key words] Septic encephalopathy; Immune imbalance; Severe sepsis; CD4⁺ T-lymphocytes; Natural killer cell

脓毒性脑病在脓毒症患者中很常见,其被定义为伴有行为及认知异常的精神状态改变^[1],具有很高的死亡率,并被认为是脓毒症患者预后不良的可靠指征之一^[2-3]。根据国际脓毒症指南,严重脓毒症定义为脓毒症合并器官功能障碍或组织低灌注^[4]。脓毒性脑病的症状包括注意力不集中、精神恍惚、易激惹、嗜睡甚至昏迷等。脓毒症患者在排除中枢神经系统疾病的基础上,出现精神状态或意识障碍称为脓毒性脑病^[5-6]。但需注意排除颅内病变、严重营养不良、低血糖、高钠血症、肝性脑病、毒药物接触导致的

意识改变等。虽然已有大量的相关研究^[7-9],然而至今为止有关脓毒性脑病的病理机制仍不清楚,其发病机制可能涉及到血脑屏障的破坏、脑血流的减少、炎症反应及小胶质细胞和星状细胞的活化、氨基酸或神经递质的改变等^[10-13]。近20年来,在脓毒症中炎症反应对中枢神经系统的影响成为研究热点之一。在脓毒症早期往往是炎症激活状态,也被称为“细胞因子风暴”^[14-17]。随着脓毒症的进展,患者经常出现多脏器功能衰竭及获得性感染^[18-20]。这提示患者已处于一种失控的免疫状态,而这种状态下免疫激活与抑制是不平

衡的^[21]。神经系统对于炎症反应损伤特别脆弱,很明显,这种免疫状态与脓毒性脑病存在着某种联系。本研究旨在对合并脓毒性脑病的严重脓毒症患者的免疫状态特点进行探讨。

1 资料与方法

1.1 一般资料 共纳入2014年1月至2017年11月在厦门大学附属中山医院ICU住院的严重脓毒症患者127例,41例最终因达到排除标准而被除外(最主要的原因是应用镇静药以及颅内疾病),最终入选86例患者进行回顾性研究。其中男性57例,女性29例,平均年龄58.7岁。按住院期间是否发生脓毒性脑病将患者分为脓毒性脑病组34例及非脓毒性脑病组52例。两组患者于28 d内共18例患者死亡,死亡率为20.93% (18/86)。

1.2 干预措施 所有患者入住ICU后均接受基于SSC脓毒症指南的标准化治疗方案^[22]。包括:(1)液体复苏;(2)抗生素治疗;(3)明确及控制感染灶;(4)机械通气;(5)肾替代治疗;(6)血糖控制;(7)血管活性药和激素等的支持治疗。

1.3 采集指标 收集患者的平均动脉压、心率、机械通气时间、APACHE II评分、SOFA评分以及预后情况进行基线特征分析。APACHE II评分和SOFA评分均于入住ICU时计算。采集所有患者感染源标本

进行培养,方法包括经纤维支气管镜吸取下呼吸道痰送检,采集创口分泌物培养,无菌技术留置尿液及血液标本等。采集患者外周血并检测:(1)脑损伤指标,包括特异性神经烯醇化酶(NSE)及S-100B蛋白;(2)炎症及免疫指标,包括白细胞计数(WBC)、C反应蛋白(CRP)、降钙素原(PCT)、CD4⁺和CD8⁺T淋巴细胞百分比以其比例、NK细胞百分比。标本检验采用贝克曼公司的Elite XL4型流式细胞仪,血样均用含EDTA的试管收集,并于30 min内上机检测。

1.4 统计学方法 应用SPSS19.0统计软件进行数据处理。正态分布的计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,均数间比较采用t检验,计数资料以 χ^2 检验及Fisher确切概率法进行比较,指标间相关性分析采用Pearson相关分析,均以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组患者的基线特征比较 脓毒性脑病组及非脓毒性脑病组在年龄、性别、平均动脉压和心率方面比较差异均无统计学意义($P>0.05$),而脓毒性脑病组患者在机械通气时间及28 d死亡率方面则明显高于非脓毒性脑病组,APACHE II评分和SOFA评分也均高于非脓毒性脑病组,差异均有显著统计学意义($P<0.01$),见表1。

表1 两组患者的基线特征比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	年龄(岁)	男/女(例)	临床指标				疾病严重指标	
				平均动脉压(mmHg)	心率(次/min)	机械通气(d)	28 d死亡率[例(%)]	APACHE II评分	SOFA评分
脓毒性脑病组	34	59.15±8.80	24/10	78.52±7.15	104.71±15.79	13.12±3.89	13 (38.2)	21.74±2.96	8.21±1.45
非脓毒性脑病组	52	58.39±8.14	33/19	79.23±5.93	109.21±15.03	8.28±3.32	5 (9.6)	16.25±2.62	5.38±1.84
t/ χ^2 值		0.406	0.467	0.503		1.329	6.567	6.21	9.022
P值		0.69	0.49	0.62		0.19	<0.01	<0.01	7.539
								<0.01	<0.01

2.2 两组患者的感染源和病原菌比较 两组患者的感染源和病原菌比较差异均无统计学意义($P>0.05$),见表2。

2.3 两组患者的炎症指标比较 在化验指标中,脓毒性脑病组S-100B蛋白较非脓毒性脑病组增高,差异有显著统计学意义($P<0.01$)。脓毒性脑病组CD4⁺T淋巴细胞比例、CD4⁺/CD8⁺比值较非脓毒性脑病组降低($P<0.01$),而NK细胞比例较非脓毒性脑病组增高,差异均有显著统计学意义($P<0.01$)。其余指标(WBC、CRP、PCT、NSE)两组间比较差异无统计学

意义($P>0.05$),见表3。

2.4 免疫相关指标与疾病严重程度的相关性 Pearson相关分析显示,CD4⁺T淋巴细胞比例、CD4⁺/CD8⁺比值及NK细胞比例与APACHE II评分($P<0.01$)、SOFA评分($P<0.01$)有高度相关性。与NSE($P<0.01$)、S-100B蛋白($P<0.01$)也存在较高的相关性。在所有免疫指标中,CD4⁺T淋巴细胞比例与病情严重程度指标SOFA评分、CD4⁺/CD8⁺比值与脑损伤严重程度指标NSE的相关性是最高的($r^2=0.771$, $r^2=0.760$),见表4和表5。

表2 两组患者的感染源和病原菌比较[例(%)]

组别	例数	感染源					病原菌			
		呼吸系统感染	消化系统感染	泌尿系统感染	皮肤及软组织感染	其他	合并菌血症	革兰氏阳性菌	革兰氏阴性菌	真菌
脓毒性脑病组	34	10 (29.4)	12 (35.3)	6 (17.6)	4 (11.8)		2 (5.9)	6 (17.6)	15 (44.1)	24 (70.6)
非脓毒性脑病组	52	17 (32.7)	20 (38.5)	8 (15.4)	5 (9.6)		2 (3.8)	9 (17.3)	25 (48.1)	39 (75.0)
χ^2 值		0.102	0.088	0.077	0.102		0.192	0.002	0.130	0.204
P值		0.75	0.77	0.78	0.74		0.65	0.97	0.72	0.65
										0.74

表 3 两组患者的炎症指标比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	WBC ($\times 10^9/L$)	CRP (mg/L)	PCT (ng/mL)	CD4 ⁺ (%)	CD8 ⁺ (%)	CD4 ⁺ /CD8 ⁺	NK (%)	NSE ($\mu\text{g}/L$)	S-100 β ($\mu\text{g}/L$)
脓毒性脑病组	34	15.89 \pm 6.51	230.99 \pm 67.59	10.69 \pm 5.41	51.67 \pm 7.12	32.92 \pm 2.48	1.59 \pm 0.32	11.80 \pm 1.44	10.02 \pm 1.48	1.21 \pm 0.15
非脓毒性脑病组	52	16.39 \pm 7.24	205.99 \pm 102.81	9.97 \pm 4.94	60.72 \pm 3.70	33.26 \pm 2.71	1.85 \pm 0.26	9.19 \pm 2.36	9.86 \pm 0.91	0.98 \pm 0.20
<i>t</i> 值		0.324	1.360	0.634	6.842	0.581	4.035	6.347	0.560	6.212
<i>P</i> 值		0.75	0.18	0.53	<0.01	0.56	<0.01	<0.01	0.58	<0.01

表 4 免疫指标与脓毒症严重程度的相关性

项目	APACHE II				SOFA			
	<i>r</i>	<i>P</i> 值	<i>r</i> ²	95% CI	<i>r</i>	<i>P</i> 值	<i>r</i> ²	95% CI
CD4 ⁺	-0.854	<0.01	0.729	-0.905 \sim -0.787	-0.878	<0.01	0.771	-0.914 \sim -0.827
CD4 ⁺ /CD8 ⁺	-0.824	<0.01	0.679	-0.883 \sim -0.741	-0.853	<0.01	0.728	-0.909 \sim -0.783
NK	0.816	<0.01	0.666	0.756 \sim 0.869	0.871	<0.01	0.759	0.803 \sim 0.920

表 5 免疫指标与脑损伤严重程度的相关性

项目	NSE				S-100 β			
	<i>r</i>	<i>P</i> 值	<i>r</i> ²	95% CI	<i>r</i>	<i>P</i> 值	<i>r</i> ²	95% CI
CD4 ⁺	-0.738	<0.01	0.545	-0.828 \sim -0.613	-0.696	<0.01	0.484	-0.863 \sim -0.457
CD4 ⁺ /CD8 ⁺	-0.872	<0.01	0.760	-0.919 \sim -0.811	-0.719	<0.01	0.517	-0.886 \sim -0.484
NK	0.683	<0.01	0.466	0.555 \sim 0.778	0.795	<0.01	0.632	0.607 \sim 0.930

3 讨论

脓毒性脑病是基于脓毒症的急性神经功能障碍，其发病率及死亡率均较高。在脓毒症患者中，脑是最易受损的器官之一。脓毒性脑病经常发生，但却往往易被忽视^[23~24]。研究显示，由于对精神状态的界定标准不同^[3,25]，脓毒性脑病的发病率为9%~71%，死亡率为50%左右^[2,26]。本研究中，其发病率为40%，死亡率为38.2%。虽然脓毒性脑病的发生率波动较大，但仍提示脑是脓毒症损害的敏感器官之一，并且脓毒性脑病可能是患者病情严重且需积极和快速干预治疗的一个信号。

APACHE II 评分和 SOFA 评分是重症患者病情评估及预后预测的良好指标。研究证实，脓毒性脑病的严重程度与 APACHE II 评分和 SOFA 评分所反映的总体病情严重程度是相关的^[1~2]。本研究中，脓毒性脑病组患者的 APACHE II 评分和 SOFA 评分较脓毒性脑病组增高，其死亡率也相应增高。这与既往研究一致^[27]。再次证明脓毒性脑病是严重脓毒症患者死亡的危险因素。

在本研究中，脓毒性脑病患者的机械通气时间延长，显示出此类患者合并有更加严重的呼吸功能衰竭。原因可能是，在临幊上合并意识障碍的患者往往因为气道自身保护能力和呼吸驱动能力下降而更易于发生呼吸衰竭。经过一段时间的缺氧过程后，就更加容易合并脑损伤。此外，严重脓毒症患者通常合并肺、肝、肾等多个脏器功能障碍。尽管个别脏器功能衰竭诱发其他脏器功能衰竭的机制相当复杂，但本研究中发现的呼吸功能衰竭或许能部分的解释为什么脓毒性脑病患者较非脓毒性脑病患者的死亡率增高。

脓毒性脑病的病理生理机制相当复杂，涉及到小胶质细胞和星状胶质细胞的炎症反应、血脑屏障通透性的改变、氨基酸失衡、脑低灌注及缺氧和神经毒性分子的转移等多个方面^[10~13]。其中，炎症反应被认为是一个主要的因素。探讨感染对中枢神经影响的相关研究发现，脓毒性脑病的发生与感染来源及致病菌种类本身并不相关^[28]，而类似 IL-1、TNF- α 等炎症介质及氧化应激在神经递质异常及神经元和神经胶质细胞损害中扮演着关键角色^[29~31]。因为肌肉蛋白分解增加及肝脏清除减少等原因而导致的神经毒性氨基酸的增加也是脓毒性脑病的一个重要机制^[32~33]。有许多研究使用 S-100 β 蛋白作为神经损害的标志物^[34~35]，因为它被认为可以反映神经胶质细胞的损害，但这一观点还存在争议^[36~37]。在本研究中 S-100 β 蛋白在脓毒性脑病组明显增高，并与免疫指标 CD4⁺T 淋巴细胞、CD4⁺/CD8⁺ 比值有较高的相关性。这提示 S-100 β 蛋白在反映脓毒症病情上可能是一个有潜力的指标。这与既往的研究结果是相符合的。

已经证实脂多糖能够诱导神经细胞促炎因子及抑炎因子的释放^[38~39]。两类因子的共同释放显示出在脓毒症中促炎及抑炎反应保持着一定的平衡。事实上，在脓毒症存活患者中，开始的时候是以促炎反应占优势的，而后过渡到以 T 淋巴细胞功能异常、适应性免疫抑制及固有免疫活化为特征的免疫抑制状态占优势^[40~42]。而这种免疫失衡状态实际上存在于脓毒症发展的整个过程中。研究表明，适应性免疫抑制常以 CD4⁺T 淋巴细胞的减少及 Th1 细胞向 Th2 细胞亚群漂移为特征^[43~44]。许多研究显示合并 CD4⁺T 淋巴细胞减

少的脓毒症患者通常临床过程易反复并且往往预后不良^[45-46]。此外,固有免疫系统中的NK淋巴细胞可能因其具有识别病原相关分子模式的能力而直接参与到抗菌反应中^[47-48]。Andaluz-Ojeda等^[48]报道脓毒症患者中NK细胞数量最高者具有最低的生存率。本研究显示,脓毒症脑病组患者CD4⁺T淋巴细胞的减少、CD4⁺/CD8⁺比值下降,并且NK细胞增多。这提示适应性免疫抑制及固有免疫活化的存在。这一结果与前述的研究一致,并进一步证明脓毒症脑病组患者的免疫反应是处于一种显著的免疫失衡状态的,这在脓毒性脑病的发生中发挥着重要的作用。CD4⁺T淋巴细胞的循环移位可能是脓毒症患者外周循环血中CD4⁺T淋巴细胞比例下降的一个原因,这与应激激素、炎症介质及其他体液因子(如PGE2- α 、皮质激素、IL-10等)的产生增多有关^[49-50]。研究显示在SIRS患者中当用内毒素进行干预时,循环中的CD4⁺T淋巴细胞迅速下降,而在胸腺中浓度升高^[51-52]。这正是支持以上观点的证据。

本研究对于在脓毒性脑病中的特殊免疫状态进行了初步探讨。但仍需注意到研究存在一定的局限性。营养不良在状态在严重脓毒症患者中普遍存在,同时又存在着个体差异。营养不良对于免疫功能具有多种不同的影响,这可能影响了本研究中免疫功能指标的客观性。此外,在ICU里许多患者因为没有亲属的陪伴而精神抑郁,这也可能影响了对脓毒性脑病的判断。因此,本研究结果需要谨慎对待。总之,本研究对于免疫系统在脓毒性脑病中的作用进行了探讨,合并脓毒性脑病的严重脓毒症患者有着更高的死亡率,免疫失衡是脓毒性脑病的重要特点之一,脓毒性脑病的发病机制还需要进一步的研究探讨。

参考文献

- [1] Sprung CL, Peduzzi PN, Shatney CH, et al. 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.
- [2] Tauber SC, Eiffert H, Brück W, et al. Septic encephalopathy and septic encephalitis [J]. Expert Rev Anti Infect Ther, 2017, 15(2): 121-132.
- [3] Belkin AA, Leiderman IN, Levit AL, et al. Septic encephalopathy: theoretic provocation and clinical illustration [J]. Anestesiol Reanimatol, 2011, (4): 70-74.
- [4] Levy MM, Fink MP, Marshall JC, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS international sepsis definitions conference [J]. Intensive Care Med, 2003, 29(4): 530-538.
- [5] Cotena S, Piazza O. Sepsis associated encephalopathy [J]. Transl Med UniSa, 2012, 2: 20-27.
- [6] Dal-Pizzol F, Tomasi CD, Ritter C. Septic encephalopathy: does inflammation drive the brain crazy? [J]. Rev Bras Psiquiatr, 2014, 36 (3): 251-258.
- [7] Tong DM, Zhou YT, Wang GS, et al. Early prediction and outcome of septic encephalopathy in acute stroke patients with nosocomial coma [J]. J Clin Med Res, 2015, 7(7): 534-539.
- [8] Zhang QH, Sheng ZY, Yao YM. Septic encephalopathy: when cytokines interact with acetylcholine in the brain [J]. Mil Med Res, 2014, 1:20.
- [9] Angel MJ, Young GB. Metabolic encephalopathies [J]. Neurol Clin, 2011, 29(4): 837-882.
- [10] Koo DJ, Jackman D, Chaudry IH, et al. Adrenal insufficiency during the late stage of polymicrobial sepsis [J]. Crit Care Med, 2001, 29(3): 618-622.
- [11] O'Dwyer MJ, Mankani AK, Ryan AW, et al. Characterization of tumour necrosis factor-alpha genetic variants and mRNA expression in patients with severe sepsis [J]. Int J Immunogenet, 2008, 35(4-5): 279-285.
- [12] Basler T, Meier-Hellmann A, Bredle D, et al. Amino acid imbalance early in septic encephalopathy [J]. Intensive Care Med, 2002, 28(3): 293-298.
- [13] Deng YY, Fang M, Zhu GF, et al. Role of microglia in the pathogenesis of sepsis-associated encephalopathy [J]. CNS Neurol Disord Drug Targets, 2013, 12(6): 720-725.
- [14] Kamisoglu K, Haimovich B, Calvano SE, et al. Human metabolic response to systemic inflammation: assessment of the concordance between experimental endotoxemia and clinical cases of sepsis/SIRS [J]. Crit Care, 2015, 19: 71.
- [15] Markwart R, Condotta SA, Requardt RP, et al. Immunosuppression after sepsis: systemic inflammation and sepsis induce a loss of naïve T-cells but no enduring cell-autonomous defects in T-cell function [J]. PLoS One, 2014, 9(12): e115094.
- [16] Abraham E, Singer M. Mechanisms of sepsis-induced organ dysfunction [J]. Crit Care Med, 2007, 35(10): 2408-2416.
- [17] Rittirsch D, Flierl MA, Ward PA. Harmful molecular mechanisms in sepsis [J]. Nat Rev Immunol, 2008, 8(10): 776-787.
- [18] Luyt CE, Combes A, Deback C, et al. Herpes simplex virus lung infection in patients undergoing prolonged mechanical ventilation [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2007, 175(9): 935-942.
- [19] Kollef KE, Schramm GE, Wills AR, et al. Predictors of 30-day mortality and hospital costs in patients with ventilator-associated pneumonia attributed to potentially antibiotic-resistant gram-negative bacteria [J]. Chest, 2008, 134(2): 281-287.
- [20] Limaye AP, Kirby KA, Rubenfeld GD, et al. Cytomegalovirus reactivation in critically ill immunocompetent patients [J]. JAMA, 2008, 300(4): 413-422.
- [21] Schwartz M, Baruch K. The resolution of neuroinflammation in neurodegeneration: leukocyte recruitment via the choroid plexus [J]. EMBO J, 2014, 33(1): 7-22.
- [22] Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, et al. Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012 [J]. Crit Care Med, 2013, 41(2): 580-637.
- [23] Milbrandt EB, Angus DC. Bench-to-bedside review: critical illness-associated cognitive dysfunction-mechanisms, markers, and emerging therapeutics [J]. Crit Care, 2006, 10(6): 238.
- [24] Ebersoldt M, Sharshar T, Annane D. Sepsis associated delirium [J]. Intensive Care Med, 2007, 33(6): 941-950.
- [25] Sonneville R, de Montmollin E, Poujade J, et al. Potentially modifiable factors contributing to sepsis-associated encephalopathy [J]. Intensive Care Med, 2017, 43(8): 1075-1084.

- [26] Zhang LN, Wang XT, Ai YH, et al. Epidemiological features and risk factors of sepsis-associated encephalopathy in intensive care unit patients: 2008-2011 [J]. Chin Med J (Engl), 2012, 125(5): 828-831.
- [27] Taylor SL, Morgan DL, Denison KD, et al. A comparison of the Ranson, Glasgow, and APACHE II scoring systems to a multiple organ system score in predicting patient outcome in pancreatitis [J]. Am J Surg, 2005, 189(2): 219-222.
- [28] Dremsizov TT, Kellum JA, Angus DC. Incidence and definition of sepsis and associated organ dysfunction [J]. Int J Artif Organs, 2004, 27(5): 352-359.
- [29] Ma MW, Wang J, Zhang Q, et al. NADPH oxidase in brain injury and neurodegenerative disorders [J]. Mol Neurodegener. 2017, 12(1): 7.
- [30] Wang CX, Shuaib A. Involvement of inflammatory cytokines in central system injury [J]. Prog Neurobiol, 2002, 67(2): 161-172.
- [31] Schiavone S, Neri M, Trabace L, et al. The NADPH oxidase NOX2 mediates loss of parvalbumin interneurons in traumatic brain injury: human autopic immunohistochemical evidence [J]. Sci Rep, 2017, 7 (1): 8752.
- [32] Su L, Li H, Xie A, et al. Dynamic changes in amino acid concentration profiles in patients with sepsis [J]. PLoS One, 2015, 10(4): e0121933.
- [33] Chiarla C, Giovannini I, Miggiano G. Plasma amino acids of the transsulfuration pathway and plasma lactate in septic patients [J]. Clin Ther, 2017, 168(2): e72-e76.
- [34] Nguyen DN, Spapen H, Su F, et al. Elevated serum levels of S-100 protein and neuron-specific enolase are associated with brain injury in patients with severe sepsis and septic shock [J]. Crit Care Med, 2006, 34(7): 1967-1974.
- [35] Piazza O, Cotena S, De Robertis E, et al. Sepsis associated encephalopathy studied by MRI and cerebral spinal fluid S100B measurement [J]. Neurochem Res, 2009, 34(7): 1289-1292.
- [36] Piazza O, Russo E, Cotena S, et al. Elevated S100B levels do not correlate with the severity of encephalopathy during sepsis [J]. Br J Anesth, 2007, 99(4): 518-521.
- [37] van den Boogaard M, Ramakers BP, van Alfen N, et al. Endotoxemia-induced inflammation and the effect on the human brain [J]. Crit Care, 2010, 14(3): R81.
- [38] Omari KM, Dorovini-Zis K. CD40 expressed by human brain endothelial cells regulate CD4⁺ T cell adhesion to endothelium [J]. J Neuroimmunol, 2003, 134(1-2): 166-178.
- [39] Sankowski R, Mader S, Valdés-Ferrer SI. Systemic inflammation and the brain: novel roles of genetic, molecular, and environmental cues as drivers of neurodegeneration [J]. Front Cell Neurosci, 2015, 9: 28.
- [40] Hotchkiss RS, Tinsley KW, Swanson PE, et al. Sepsis-induced apoptosis causes progressive profound depletion of B and CD4⁺ T lymphocytes in humans [J]. J Immunol, 2001, 166(11): 6952-6963.
- [41] Roth G, Moser B, Krenn C, et al. Susceptibility to programmed cell death in T-lymphocytes from septic patients: a mechanism for lymphopenia and Th2 predominance [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2003, 308(4): 840-846.
- [42] Boomer JS, To K, Chang KC, et al. Immunosuppression in patients who die of sepsis and multiple organ failure [J]. JAMA, 2011, 306 (23): 2594-2605.
- [43] Sunkara B, Bheemreddy S, Lorber B, et al. Group B Streptococcus infections in non-pregnant adults: the role of immunosuppression [J]. Int J Infect Dis, 2012, 16(3): e182-186.
- [44] Li J, Li M, Su L, et al. Alterations of T helper lymphocyte subpopulations in sepsis, severe sepsis, and septic shock: a prospective observational study [J]. Inflammation, 2015, 38(3): 995-1002.
- [45] Lange A, Sundén-Cullberg J, Magnusson A, et al. Soluble B and T lymphocyte attenuator correlates to disease severity in sepsis and high levels are associated with an increased risk of mortality [J]. PLoS One, 2017, 12(1): e01269176.
- [46] Liu X, Shen Y, Wang H, et al. Prognostic significance of neutrophil-to-lymphocyte ratio in patients with sepsis: A prospective observational study [J]. Mediators Inflamm, 2016, 2016: 8191254.
- [47] Chalifour A, Jeannin P, Gauchat JF, et al. Direct bacterial protein PAMP recognition by human NK cells involves TLRs and triggers-defensin production [J]. Blood, 2004, 104(6): 1778-1783.
- [48] Andaluz-Ojeda D, Iglesias V, Bobillo F, et al. Early natural killer cell counts in blood predict mortality in severe sepsis [J]. Crit Care, 2011, 15(5): R243.
- [49] Manson J, Cole E, De'Ath HD, et al. Early changes within the lymphocyte population are associated with the development of multiple organ dysfunction syndrome in trauma patients [J]. Crit Care, 2016, 20(1): 176.
- [50] Sarlis NJ, Chanock SJ, Nieman LK. Cortisolemic indices predict severe infections in cushing syndrome due to ectopic production of adrenocorticotropin [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2000, 85(1): 42-47.
- [51] Namas RA, Mi Q, Namas R, et al. Insights into the role of chemokines, damage-associated molecular patterns, and lymphocyte-derived mediators from computational models of trauma-induced inflammation [J]. Antioxid Redox Signal, 2015, 23(17): 1370-1387.
- [52] Lemaire LC, van Deventer SJ, van Lanschot JJ, et al. Phenotypical characterization of cells in the thoracic duct of patients with systemic inflammatory response syndrome and multiple organ failure [J]. Scand J Immunol, 1998, 47(1): 69-75.

(收稿日期:2017-12-25)