

脓毒症相关性脑病的治疗研究进展

王艺智, 洪思琦*

重庆医科大学附属儿童医院神经内科, 国家儿童健康与疾病临床医学研究中心, 儿童发育疾病研究教育部重点实验室, 儿科学重庆市重点实验室, 重庆

收稿日期: 2023年12月27日; 录用日期: 2024年1月21日; 发布日期: 2024年1月31日

摘要

脓毒症相关性脑病(SAE)是一种继发于脓毒症的弥漫性脑功能障碍, 无中枢神经系统感染, 临床表现从谵妄到昏迷各异。SAE是脓毒症患者预后不良的因素之一, 会导致脓毒症患者的死亡率增加, 可能与一些脓毒症幸存者的长期认知障碍和儿童的发育落后相关。SAE目前尚无针对性的治疗方案, 本文概述了SAE目前的一些辅助治疗和实验室探索进展。

关键词

脓毒症相关性脑病, 脓毒症, 治疗, 预后

Progress in the Treatment of Sepsis-Associated Encephalopathy

Yizhi Wang, Siqi Hong*

Department of Neurology Children's Hospital of Chongqing Medical University, National Clinical Research Center for Child Health and Disorders, Ministry of Education Key Laboratory of Child Development and Disorders, Chongqing Key Laboratory of Pediatrics, Chongqing

Received: Dec. 27th, 2023; accepted: Jan. 21st, 2024; published: Jan. 31st, 2024

Abstract

Sepsis-associated encephalopathy (SAE) is a diffuse brain dysfunction secondary to sepsis without central nervous system infection, with clinical manifestations ranging from delirium to coma. SAE is one of the factors of poor prognosis in patients with sepsis, leading to increased mortality in septic patients, and may be associated with long-term cognitive impairment in some sepsis survi-

*通讯作者。

vors and developmental delays in children. SAE currently has no specific treatment, this article reviews some adjuvant therapies and experimental developments of SAE.

Keywords

Sepsis-Associated Encephalopathy, Sepsis, Treatment, Prognosis

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 介绍

脓毒症(sepsis)是宿主对感染反应失调引起的危及生命的器官功能障碍,也是全球儿童发病、死亡的主要原因[1]。脓毒症相关性脑病(sepsis-associated encephalopathy, SAE)是一种继发于脓毒症的弥漫性脑功能障碍,不伴有中枢神经系统感染、脑结构异常及其他类型脑病的证据,常发生于脓毒症早期[2]。SAE临床表现多样,常表现为从谵妄到昏迷等一系列的脑功能障碍,因此有时 SAE 也被称为脓毒症相关性谵妄(SAD)。SAE 的诊断为排他性诊断,由于没有明确一致的诊断标准,SAE 在脓症患者中的患病率为9%~71%,是脓症患者死亡率增加的重要原因之一[3] [4]。

SAE 的发病机制尚未明确,目前研究发现的可能机制有:血脑屏障(BBB)功能障碍、神经炎症和小胶质细胞活化、脑灌注不足、氧化应激、线粒体功能障碍、神经递质功能障碍、神经毒性药物的使用、神经内分泌网络功能障碍、铁死亡等,甚至可能包含一些医源性因素(如神经毒性药物的使用) [2] [4] [5] [6]。这些机制往往不是孤立存在的,他们通常协同作用或是在疾病发展的不同阶段中起作用。在脓毒症过程中,感染引起全身炎症反应,早期引起 BBB 的完整性及通透性破坏, BBB 功能障碍使得炎性细胞因子等物质更易通过。细胞因子(如肿瘤坏死因子 α 、IL-1 β)等激活了以小胶质细胞为代表的大脑免疫系统,小胶质细胞活化后进一步产生促炎细胞因子和抗炎细胞因子,小胶质细胞的过度激活及其介导的神经毒性,导致神经元功能障碍及脑损伤[4]。铁死亡是一种铁依赖性的新型的细胞程序性死亡方式,其特征是铁代谢的破坏和铁依赖性脂质过氧化物的累积,近些年的研究发现铁死亡与脓毒症及其器官功能障碍的发生过程密切相关,也有越来越多的研究发现铁死亡发生在 SAE 模型的大脑中[7] [8] [9] [10] [11]。

由于目前尚无 SAE 的针对性治疗方法,研究者们进行了大量的基础研究和临床试验来进一步探讨 SAE 的治疗方案。本文就目前 SAE 的治疗研究进展及其预后展开了综述。

2. 治疗

2.1. 基于脓毒症的辅助治疗

SAE 目前尚无针对性治疗,通常是基于脓毒症的治疗和管理。这些间接应用于 SAE 的治疗与管理方案,目前尚无明确依据证明这些方案对 SAE 是否有确切的益处。由于 SAE 患者常常患有其他并发症,疾病间的治疗和疗效存在重叠,临床研究的结论解释往往也受到影响。

脓毒症和脓毒性休克治疗最关键的是液体复苏。2021 年 SSC 脓毒症国际指南推荐:脓毒症和脓毒性休克患者应立即开始复苏,及时、有效的液体复苏对于稳定脓毒症和脓毒性休克患者诱导的组织灌注不足至关重要[12]。大脑微循环的改变及脑灌注不足可能为脓毒症继发 SAE 的机制之一[2],因此,早期液体复苏,改善脑灌注,对 SAE 患者的治疗同样有积极意义。

药物治疗的关键是抗生素。每一个考虑脓毒症的患者应尽早获得病原学依据并在此基础上及时使用抗生素[12] [13]。有大量研究表明, 脓毒性休克患者死亡率随着抗生素给药时间的延迟而增加[13] [14] [15], 抗生素给药时间每延迟 1 小时, 死亡率可增加 9% [15]。

皮质类固醇用于脓毒症的辅助治疗可追溯到上个世纪 50 年代, 2021 年 SSC 国际指南推荐: 需要持续使用血管升压药治疗的成年脓毒性休克患者可静脉使用皮质类固醇, 但使用皮质类固醇的最佳剂量、时机、时长尚不确定[12], 但一直以来皮质类固醇对于重症脓毒症患者的疗效存在争议[6]。一项纳入了 50 组 RCT 研究、包括 12,304 名脓毒症患者的 Meta 分析结果显示, 任何剂量的皮质类固醇的使用并不能明显降低患者 28 天死亡率及远期死亡率(>60 天), 但可以降低 ICU 患者的死亡率及缩短 ICU 住院时长, 增加患者无血管活性药物使用时间及无机械通气时间, 并且 200 mg/天的皮质类固醇的使用可以缩短休克纠正时间; 但皮质类固醇的使用同样也会增加高钠血症和高血糖的风险[16]。虽然目前尚无关于皮质类固醇治疗 SAE 的临床研究, 但在动物研究中发现, 低剂量地塞米松可以诱导幼年 SAE 大鼠大脑皮层神经元自噬并减轻神经炎症, 从而起到神经保护作用, 但并未进一步说明能否改善 SAE 大鼠的临床症状及预后[17]。

他汀类药物具有多种效用, 其中包括免疫调节和抗炎作用, 因而被提出用作脓毒症的辅助治疗。有一些大型临床研究支持部分他汀类药物(如辛伐他汀, 阿托伐他汀等)可以降低脓毒症患者的死亡率[18] [19], 但他汀类药物用于脓毒症治疗的时机、剂量仍需更多的研究探索[20]。一项利用他汀类药物治疗脓毒症小鼠的动物研究结果显示, 他汀类药物可以减轻脓毒症小鼠的神经炎症, 预防小鼠脓毒症后的认知障碍的发生, 但并不会降低小鼠的短期死亡率[21]。美国的一项多中心前瞻性队列研究发现, 他汀类的药物使用可以减少早期脓症患者及 ICU 患者谵妄的发生, 并且停用既往服用的他汀类药物与谵妄发生增加相关[22]。因此, 他汀类药物有望作为 SAE 的治疗或预防药物。

血液净化用于脓毒症的辅助治疗的研究从 20 世纪已经开始, 但目前并没有高质量的证据推荐我们对脓毒症或脓毒性休克患者常规使用血液净化治疗[12], 其是否能明确使脓症患者获益尚无定论。最近一项纳入 39 项 RCT 研究、包括 2729 名脓毒症患者的 meta 分析显示, 在 14 项使用连续静脉血液滤过(CVVH)、17 项使用内毒素吸附装置、3 项使用非特异性吸附装置的试验中, 脓毒症患者的死亡率下降, 但因样本量不足, 试验序贯分析(TSA)无法获得患者是否收益, 其余使用细胞因子去除装置、耦合血浆滤过吸附、血液滤过联合吸附均无死亡率改善[23], 我们需要更高质量的试验来证明血液净化能够降低脓毒症患者的死亡率。在一些单中心小样本临床研究中显示, 血液净化可降低 SAE 患者神经元特异性烯醇化酶(NSE)水平及炎症反应, 但对于 SAE 患者的死亡率及相关临床症状是否改善没有进一步研究[24] [25]。因此, 血液净化对脓毒症或 SAE 的治疗效果也有待进一步的研究。

右美托咪定(DEX)是一种 α_2 肾上腺素受体激动剂, 被广泛应用于 ICU 患者的镇静治疗中。DEX 具有神经保护作用, 可能通过星形胶质细胞中的 α_2A 肾上腺素受体介导, 减轻神经炎症及认知功能损伤[26]。有临床研究发现, DEX 镇静可以一定程度上减轻 SAE 患者的炎症反应, 改善其脑氧代谢及脑功能[27]。最近一项纳入了 77 组 RCT 研究、包括 11,997 名机械通气患者的关于 DEX 和其他镇静剂的 meta 分析显示, 相较于其他镇静剂而言, DEX 可以降低机械通气患者发生谵妄的风险, 且能够增加患者的 28 天无机械通气时间, 但同时患者的拔管风险、心动过缓、低血压等不良事件风险也相应增加, 但心动过缓、低血压的需要干预的风险并没有增加[28]。在适宜情况下, 需要机械通气的脓症患者应用 DEX 镇静, 可能降低其继发 SAE 的风险。

细胞因子拮抗剂可以通过抑制细胞因子的功能, 起到抗炎的作用。肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)- α 、白细胞介素(interleukin, IL)- 1β 等细胞因子是已知在脓毒症过程中起重要作用的促炎细胞因子, 早在二十世纪末研究者们就在动物实验中发现抑制促炎细胞因子的作用, 可以降低脓毒症小鼠的死亡率,

于是相继进行了大量的临床试验, 包括抗 TNF 的单克隆抗体和可溶性受体(TNFsr-p55、TNFsr-p55)以及 IL-1 受体拮抗剂(rhIL-1ra), 但大部分 III 期临床试验中均发现试验组脓毒症患者的死亡率在统计学上无改善, 以失败告终[29]。但研究者们并没有停止探索脓毒症的靶向治疗, 2012 年 Peter E Morris 等人发表了针对 ADZ9733 (一种针对 TNF- α 的多克隆抗体)进行的 IIa 期临床试验结果, 发现在严重脓毒症/脓毒性休克患者中其安全性和耐受性良好[30]。但在后来的大型 IIb 期临床试验中发现它虽然能降低患者 TNF- α 水平, 但患者并没有临床获益[31]。近几年 COVID-19 流行期, 一项随机、对照试验(RECOVERY)发现, 托珠单抗(一种抗人 IL-6 受体单克隆抗体)可以降低患者的死亡率, 以及缩短住院时间、减少有创机械通气等[32]。最近一项动物研究中也发现, 在 SAE 小鼠中, 利用 IL-6 反式信号传导抑制剂(gsp130)处理, 可以提高小鼠的存活率及改善其认知功能, 并降低小鼠中 IL-6、TNF- α 等炎性细胞因子水平, 减轻 BBB 破坏[33]。细胞因子拮抗剂的潜在治疗可能值得我们继续探索。

目前非药物方法是预防和治疗谵妄的关键, 这些措施包括帮助患者重新定向、认知刺激、尽量使用熟悉的物体、更多接触熟悉的人(如减少更换护理人员、允许亲属更多探视)、缓解疼痛、改善睡眠、营养支持等[34] [35]。

2.2. 动物研究中的探索

随着 SAE 的研究进展, 大量的实验性治疗方案被提出, 寻找一些过去用于其他疾病药物的新治疗方向、靶向某些 SAE 发生相关的信号通路等等。本节选取了一些研究结果进行概述。

2.2.1. 减轻 BBB 损伤

重组人脑利钠肽(rhBNP)目前临床主要用于心力衰竭的治疗。在小鼠的盲肠结扎穿孔(CLP)模型中, rhBNP 50 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{天}$ 皮下注射可提高脓毒症小鼠的存活率, 减轻其认知障碍。rhBNP 治疗可以减少脓毒症对 BBB 的损伤, 抑制神经元凋亡, 降低炎性细胞因子水平。rhBNP 可能是通过抑制 TLR4-NF- κB 通路降低海马体中炎性细胞因子水平[36]。rhBNP 减轻脓毒症小鼠神经元凋亡可能与抑制 TNF- α -Caspase-8-Caspase-3 信号通路活化有关[37]。有临床研究发现, 在 SAE 基本治疗的基础上加用 rhBNP, 可降低 SAE 患者血清 S-100 β 、NSE 水平, 且不良反应无明显升高[38]。

大麻二酚(CBD)是一种无毒的大麻化合物, 可以减轻促炎因子表达、BBB 破坏等, 可能为 SAE 治疗提供选择[39]。LPS 可以诱导小鼠的血管扩张、TNF- α 和 COX-2 等的表达增加、损害 BBB 完整性, 而 CBD 可以减弱这种影响[40]。在体外实验中, CBD 或 C34 (TLR4 拮抗剂)都可以减弱 LPS 或 MPLA (TLR4 受体激动剂)诱导的 THP-1 巨噬细胞释放炎性细胞因子[41]。在小鼠的 CLP 模型中, CBD 急性和延长给药可以改善 CLP 小鼠的认知障碍, 并降低其死亡率, 这可能与 CBD 降低大脑的氧化应激水平相关[42]。目前尚未发现 CBD 治疗脓毒症或 SAE 相关的临床研究。

犬尿酸(KYNA)是一种 NMDA 受体拮抗剂, 在粪便诱导的腹膜炎小鼠中, KYNA 或 KYNA 类似物治疗可以降低脓毒症小鼠的炎症因子和 S100 β 蛋白水平, 减少 BBB 损伤和脑线粒体功能障碍。KYNA 或 KYNA 类似物治疗减轻脓毒症小鼠的脑损伤, 可能是通过抑制 NMDA-R 或 NET (中性粒细胞外陷阱)形成, 影响 BBB 通透性和线粒体损伤[43]。

2.2.2. 抑制神经炎症和小胶质细胞活化

在脓毒症患者中, 小胶质细胞活化可导致认知功能障碍, 因此靶向小胶质细胞治疗提供了治疗 SAE 的认知障碍的思路[44]。TGR5 (又称 Gpbar1)是 A 类 G 蛋白偶联受体(GPCR)家族的成员, 在大脑小胶质细胞、星形胶质细胞、神经元和内皮细胞中均有表达, 在小鼠的 CLP 模型中, INT-777 (一种 TGR5 激动剂)治疗可一定程度上预防 CLP 小鼠发生认知障碍并减少其焦虑样行为, 导致海马体中释放的炎症因子减

少, 并且敲除 TGR5 可抵消这种作用。ITN-777 治疗减少了脓毒症小鼠的神经炎症和小胶质细胞的活化, 改善了小鼠认知和行为。ITN-777 治疗作用可能通过 TGR5/cAMP/PKA/CREB 信号通路产生[45]。过氧化物酶体增殖物激活的受体 γ (PPAR γ) 激动剂有抗氧化、抗炎和促溶解特性, 小胶质细胞 M2 有神经保护作用, PPAR γ 介导了 M2 极化, 因此 PPAR γ 激动剂通过影响小胶质细胞极化而可能作为药物治疗 SAE [46]。

氢气具有抗氧化作用, 初步用于改善代谢性疾病或退行性疾病的临床治疗及研究中。在 CLP 小鼠模型中, H₂ 或富氢盐水(HRS)可以提高幼年 SAE 大鼠的存活率, 改善了 SAE 大鼠的认知功能障碍, 可能是通过减轻 SAE 大鼠的神经炎症反应、抑制小胶质细胞活化、保护神经胶质细胞并减轻神经元损伤和减轻线粒体功能障碍实现的, 同时发现分子氢治疗可部分改善 SAE 后的肠道菌群失调和代谢紊乱[47] [48] [49] [50]。

洋川芎内酯 I (Senkyunolide I, SEI) 是一种从中草药中提取的化合物, 具有止痛、神经保护、抗氧化等作用。在 CLP 小鼠模型中, SEI 治疗可以提高了脓毒症小鼠的存活率, 降低了小鼠血清促炎因子的浓度, 减轻了全身炎症反应。SEI 治疗减少了脓毒症小鼠海马区神经元凋亡, 减轻了小鼠的记忆障碍, 可能通过抑制海马体中 MAPK 信号通路和 NF- κ B 信号通路进行的。在 CLP 小鼠中, BDNF 的表达水平降低, 而 c-FOS 水平升高, SEI 减弱了这些睡眠剥夺标志物的改变, 可能与抑制了小胶质细胞活化相关[51]。在另一组 SAE 小鼠模型中, SEI 治疗使 SAE 小鼠 Ngf 及 p38 MAPK 蛋白表达水平明显上调, SEI 的脑保护作用机制可能与上调 Ngf 高表达以正向调控 p38 MAPK 信号通路, 从而促进神经元突起生长有关[52]。

漆黄素是一种氧化反应清除剂, 又名非瑟酮。在通过 CLP 构建的 SAE 大鼠模型中, 漆黄素治疗可改善 CLP 大鼠的认知障碍, 可能是通过促进脑微血管内皮细胞中的线粒体自噬来阻断 NLRP3 炎症小体激活, 抑制 IL-1 β 分泌到中枢神经系统中, 减少神经炎症[53]。

2.2.3. 抑制铁死亡

一些研究发现, 铁死亡在 SAE 的发生过程中起着重要的作用, 那么通过抑制铁死亡的过程可能作为治疗 SAE 的潜在方案。一些动物实验发现, 使用铁死亡抑制剂可以减少海马神经元死亡, 改善 SAE 小鼠的认知障碍[54] [55]。在 CLP 构建的 SAE 大鼠模型中, 发现, 鸢尾素可能通过抑制海马细胞的铁死亡, 减轻 SAE 小鼠的认知功能障碍和神经损伤[56]。

2.2.4. 其他

在小鼠的 CLP 模型中, 敲低长链非编码 RNA (lncRNA) 性别决定区 Y-box 2 (SOX2) 重叠转录本 (SOX2OT) 可以改善脓毒症小鼠的认知功能障碍, 通过抑制 SOX2OT/SOX2 信号传导可能作为治疗或预防 SAE 的途径[57]。

众所周知, 肠道菌群及其代谢物可通过脑 - 肠轴调节宿主神经系统功能。在 CLP 构建的 SAE 大鼠模型中, 通过粪便菌群移植改善了 SAE 大鼠的记忆障碍, 并伴有肠系膜淋巴结的巨噬细胞的 M1 极化降低, 其可能是通过抑制肠上皮细胞衍生的外泌体的释放实现的。因此, 靶向肠道菌群或抑制肠上皮细胞衍生的外泌体可能有助于 SAE 的治疗[58]。

3. 预后

在最近的一项关于儿童 SAE 的单中心回顾性研究中, 纳入了 210 例脓毒症患者, 比较发现, SAE 患者的机械通气时间、连续肾脏替代治疗时间、ICU 住院时间均高于非 SAE 患者, 并且 SAE 患者的死亡率也更高[59]。在一项关于成人脓毒症患者的回顾性研究中, 也观察到 SAE 患者的死亡率高于非 SAE 患者[60]。SAE 除了影响 ICU 患者的死亡率, 越来越多的研究证据表明, SAE 患者可能会遗留长期后遗症 [2]。一些研究证据表明, 脓毒症幸存者可能遗留长期的认知功能障碍[61] [62]。但关于 SAE 的长期后遗症的相关研究较少。在一项比较 SAE 患儿与健康儿童的神经发育和行为的前瞻性病例对照研究中, 选择

了 50 名 PICU 出院的 SAE 患儿及与他们匹配的健康对照组进行了 1 年的随访, 研究发现 SAE 患儿的平均言语商、全面智商、适应性、社会情感、认知和沟通评分明显较差, 相较于健康儿童, SAE 患儿的学习成绩下降、不服从、固执或易怒的比例也更高一些。尤其是住院期间 GCS 评分 ≤ 8 分的患儿, 往往存在更严重的全面智能损害[63]。SAE 的发生往往与患者的不良结局相关, 因此, 探索更多的、可行的 SAE 治疗方案对改善其预后具有重要意义。

4. 小结

SAE 作为脓毒症的严重并发症, 死亡率高, 且在 ICU 脓毒症患者中普遍存在, 其发生可能与 BBB 损伤、神经炎症和小胶质细胞活化、铁死亡等多种过程相关, 幸存者可能遗留长期的神经系统后遗症, 影响患者的生存质量及儿童患者的生长发育。SAE 目前尚无特异性的诊断及针对性的治疗方案, 因此关于 SAE 的预防和治疗方案的研究十分重要。目前国内外在预防脓毒症患者谵妄的发生、降低 SAE 动物模型的死亡率及改善脑功能障碍方面取得了一些进展, 但大多数研究发现仍缺乏进一步的临床试验来确认其临床疗效及安全性。因此, 探索 SAE 可行的治疗方案, 我们还需要更多的研究。

参考文献

- [1] Singer, M., Deutschman, C.S., Seymour, C.W., *et al.* (2016) The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*, **315**, 801-810. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.0287>
- [2] Gofton, T.E. and Young, G.B. (2012) Sepsis-Associated Encephalopathy. *Nature Reviews Neurology*, **8**, 557-566. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2012.183>
- [3] Ebersoldt, M., Sharshar, T. and Annane, D. (2007) Sepsis-Associated Delirium. *Intensive Care Medicine*, **33**, 941-950. <https://doi.org/10.1007/s00134-007-0622-2>
- [4] Mazeraud, A., Righy, C., Bouchereau, E., *et al.* (2020) Septic-Associated Encephalopathy: A Comprehensive Review. *Neurotherapeutics*, **17**, 392-403. <https://doi.org/10.1007/s13311-020-00862-1>
- [5] Gu, M., Mei, X. and Zhao, Y. (2021) Sepsis and Cerebral Dysfunction: BBB Damage, Neuroinflammation, Oxidative Stress, Apoptosis and Autophagy as Key Mediators and the Potential Therapeutic Approaches. *Neurotoxicity Research*, **39**, 489-503. <https://doi.org/10.1007/s12640-020-00270-5>
- [6] Tauber, S.C., Djukic, M., Gossner, J., *et al.* (2021) Sepsis-Associated Encephalopathy and Septic Encephalitis: An Update. *Expert Review of Anti-Infective Therapy*, **19**, 215-231. <https://doi.org/10.1080/14787210.2020.1812384>
- [7] Huo, L., Liu, C., Yuan, Y., *et al.* (2023) Pharmacological Inhibition of Ferroptosis as a Therapeutic Target for Sepsis-Associated Organ Damage. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **257**, Article ID: 115438. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2023.115438>
- [8] Lei, X.L., Zhao, G.Y., Guo, R. and Cui, N. (2022) Ferroptosis in Sepsis: The Mechanism, the Role and the Therapeutic Potential. *Frontiers in Immunology*, **13**, Article ID: 956361. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.956361>
- [9] Li, Z., Zhang, C., Liu, Y., *et al.* (2022) Diagnostic and Predictive Values of Ferroptosis-Related Genes in Child Sepsis. *Frontiers in Immunology*, **13**, Article ID: 881914. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.881914>
- [10] Wei, X., Jiang, W., Zeng, J., *et al.* (2022) Exosome-Derived lncRNA NEAT1 Exacerbates Sepsis-Associated Encephalopathy by Promoting Ferroptosis through Regulating miR-9-5p/TFRC and GOT1 Axis. *Molecular Neurobiology*, **59**, 1954-1969. <https://doi.org/10.1007/s12035-022-02738-1>
- [11] Liu, Q., Wu, J., Zhang, X., *et al.* (2021) Iron Homeostasis and Disorders Revisited in the Sepsis. *Free Radical Biology and Medicine*, **165**, 1-13. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2021.01.025>
- [12] Evans, L., Rhodes, A., Alhazzani, W., *et al.* (2021) Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2021. *Intensive Care Medicine*, **47**, 1181-1247. <https://doi.org/10.1007/s00134-021-06506-y>
- [13] Seymour, C.W., Gesten, F., Prescott, H.C., *et al.* (2017) Time to Treatment and Mortality during Mandated Emergency Care for Sepsis. *New England Journal of Medicine*, **376**, 2235-2244. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1703058>
- [14] Im, Y., Kang, D., Ko, R., *et al.* (2022) Time-to-Antibiotics and Clinical Outcomes in Patients with Sepsis and Septic Shock: A Prospective Nationwide Multicenter Cohort Study. *Critical Care*, **26**, Article No. 19. <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-1071881/v1>
- [15] Liu, V.X., Fielding-Singh, V., Greene, J.D., *et al.* (2017) The Timing of Early Antibiotics and Hospital Mortality in

- Sepsis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **196**, 856-863. <https://doi.org/10.1164/rccm.201609-1848OC>
- [16] Liang, H., Song, H., Zhai, R., et al. (2021) Corticosteroids for Treating Sepsis in Adult Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in Immunology*, **12**, Article ID: 709155. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.709155>
- [17] Zhou, R., Sun, X., Li, Y., et al. (2019) Low-Dose Dexamethasone Increases Autophagy in Cerebral Cortical Neurons of Juvenile Rats with Sepsis Associated Encephalopathy. *Neuroscience*, **419**, 83-99. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2019.09.020>
- [18] Kruger, P., Bailey, M., Bellomo, R., et al. (2013) A Multicenter Randomized Trial of Atorvastatin Therapy in Intensive Care Patients with Severe Sepsis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **187**, 743-750. <https://doi.org/10.1164/rccm.201209-1718OC>
- [19] Lee, C.C., Lee, M.G., Hsu, T.C., et al. (2018) A Population-Based Cohort Study on the Drug-Specific Effect of Statins on Sepsis Outcome. *Chest*, **153**, 805-815. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2017.09.024>
- [20] Kruger, P.S. and Terblanche, M. (2017) Statins in Patients with Sepsis and ARDS: Is It over? No. *Intensive Care Medicine*, **43**, 675-676. <https://doi.org/10.1007/s00134-016-4564-4>
- [21] Reis, P.A., Alexandre, P.C.B., Avila, J.C., et al. (2017) Statins Prevent Cognitive Impairment after Sepsis by Reverting Neuroinflammation, and Microcirculatory/Endothelial Dysfunction. *Brain, Behavior, and Immunity*, **60**, 293-303. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2016.11.006>
- [22] Morandi, A., Hughes, C.G., Thompson, J.L., et al. (2014) Statins and Delirium during Critical Illness. *Critical Care Medicine*, **42**, 1899-1909. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000000398>
- [23] Snow, T., Littlewood, S., Corredor, C., et al. (2021) Effect of Extracorporeal Blood Purification on Mortality in Sepsis: A Meta-Analysis and Trial Sequential Analysis. *Blood Purification*, **50**, 462-472. <https://doi.org/10.1159/000510982>
- [24] 刘宁宁, 乔小燕. 血液净化对脓毒症相关性脑病患者神经元特异性烯醇化酶水平的影响[J]. 右江医学, 2019, 47(4): 271-274.
- [25] 安媛, 王义, 王娟, 等. 血液净化对脓毒症相关性脑病患者神经元特异性烯醇化酶的影响[J]. 昆明医科大学学报, 2016, 37(2): 76-79.
- [26] Mei, B., Li, J. and Zuo, Z. (2021) Dexmedetomidine Attenuates Sepsis-Associated Inflammation and Encephalopathy via Central α_2A Adrenoceptor. *Brain, Behavior, and Immunity*, **91**, 296-314. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.10.008>
- [27] 徐猛, 王子文, 谢叙, 等. 不同剂量右美托咪定对脓毒症相关性脑病患者炎症反应、免疫功能及脑功能的影响[J]. 实用医学杂志, 2022, 38(20): 2580-2584.
- [28] Lewis, K., Alshamsi, F., Carayannopoulos, K.L., et al. (2022) Dexmedetomidine vs Other Sedatives in Critically Ill Mechanically Ventilated Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Trials. *Intensive Care Medicine*, **48**, 811-840. <https://doi.org/10.1007/s00134-022-06712-2>
- [29] Zanotti, S., Kumar, A. and Kumar, A. (2002) Cytokine Modulation in Sepsis and Septic Shock. *Expert Opinion on Investigational Drugs*, **11**, 1061-1075. <https://doi.org/10.1517/13543784.11.8.1061>
- [30] Morris, P.E., Zeno, B., Bernard, A.C., et al. (2012) A Placebo-Controlled, Double-Blind, Dose-Escalation Study to Assess the Safety, Tolerability and Pharmacokinetics/Pharmacodynamics of Single and Multiple Intravenous Infusions of AZD9773 in Patients with Severe Sepsis and Septic Shock. *Critical Care*, **16**, R31. <https://doi.org/10.1186/cc11203>
- [31] Bernard, G.R., Francois, B., Mira, J., et al. (2014) Evaluating the Efficacy and Safety of Two Doses of the Polyclonal Anti-Tumor Necrosis Factor- α Fragment Antibody AZD9773 in Adult Patients with Severe Sepsis and/or Septic Shock. *Critical Care Medicine*, **42**, 504-511. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000000043>
- [32] RECOVERY Collaborative Group (2021) Tocilizumab in Patients Admitted to Hospital with COVID-19 (RECOVERY): A Randomised, Controlled, Open-Label, Platform Trial. *The Lancet*, **397**, 1637-1645.
- [33] Xie, Z.X., Xu, M., Xie, J., et al. (2022) Inhibition of Ferroptosis Attenuates Glutamate Excitotoxicity and Nuclear Autophagy in a CLP Septic Mouse Model. *Shock*, **57**, 694-702.
- [34] Zoremba, N. and Coburn, M. (2019) Acute Confusional States in Hospital. *Deutsches Ärzteblatt International*, **116**, 101-106. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2019.0101>
- [35] Burton, J.K., Craig, L.E., Yong, S.Q., et al. (2021) Non-Pharmacological Interventions for Preventing Delirium in Hospitalised Non-ICU Patients. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, **7**, D13307. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013307.pub2>
- [36] Li, N., Zhang, E., Zhang, J., et al. (2020) Therapeutic Effects of Recombinant Human Brain Natriuretic Peptide on Sepsis-Associated Encephalopathy in Mice. *International Immunopharmacology*, **81**, Article ID: 106280. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2020.106280>
- [37] 李楠, 张二飞, 张静, 等. 重组人脑利钠肽对脓毒症相关性脑病小鼠神经细胞凋亡的治疗作用[J]. 现代生物医学

- 进展, 2020, 20(7): 1217-1223.
- [38] 汪利宗, 蒋静涵, 童祝凤, 等. rhBNP 治疗脓毒症相关性脑病患者对 S-100 β 、NSE 水平的影响[J]. 湖南师范大学学报(医学版), 2021, 18(5): 120-123.
- [39] Kicman, A. and Toczek, M. (2020) The Effects of Cannabidiol, a Non-Intoxicating Compound of Cannabis, on the Cardiovascular System in Health and Disease. *International Journal of Molecular Sciences*, **21**, Article No. 6740. <https://doi.org/10.3390/ijms21186740>
- [40] Ruiz-Valdepeñas, L., Martínez-Orgado, J.A., Benito, C., *et al.* (2011) Cannabidiol Reduces Lipopolysaccharide-Induced Vascular Changes and Inflammation in the Mouse Brain: An Intravital Microscopy Study. *Journal of Neuroinflammation*, **8**, Article No. 5. <https://doi.org/10.1186/1742-2094-8-5>
- [41] Fouda, M.A., Fathy, M.Y., Fernandez, R., *et al.* (2022) Anti-Inflammatory Effects of Cannabidiol against Lipopolysaccharides in Cardiac Sodium Channels. *British Journal of Pharmacology*, **179**, 5259-5272. <https://doi.org/10.1111/bph.15936>
- [42] Cassol Jr., O.J., Comim, C.M., Silva, B.R., *et al.* (2010) Treatment with Cannabidiol Reverses Oxidative Stress Parameters, Cognitive Impairment and Mortality in Rats Submitted to Sepsis by Cecal Ligation and Puncture. *Brain Research*, **1348**, 128-138. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2010.06.023>
- [43] Poles, M.Z., Naszai, A., Gulacsi, L., *et al.* (2021) Kynurenic Acid and Its Synthetic Derivatives Protect against Sepsis-Associated Neutrophil Activation and Brain Mitochondrial Dysfunction in Rats. *Frontiers in Immunology*, **12**, Article ID: 717157. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.717157>
- [44] Yan, X., Yang, K., Xiao, Q., *et al.* (2022) Central Role of Microglia in Sepsis-Associated Encephalopathy: From Mechanism to Therapy. *Frontiers in Immunology*, **13**, Article ID: 929316. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.929316>
- [45] Jin, P., Deng, S., Tian, M., *et al.* (2021) INT-777 Prevents Cognitive Impairment by Activating Takeda G Protein-coupled Receptor 5 (TGR5) and Attenuating Neuroinflammation via cAMP/PKA/CREB Signaling Axis in a Rat Model of Sepsis. *Experimental Neurology*, **335**, Article ID: 113504. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2020.113504>
- [46] Castro, L.V.G., Gonçalves-De-Albuquerque, C.F. and Silva, A.R. (2022) Polarization of Microglia and Its Therapeutic Potential in Sepsis. *International Journal of Molecular Sciences*, **23**, Article No. 4925. <https://doi.org/10.3390/ijms23094925>
- [47] Dumbuya, J.S., Li, S., Liang, L., *et al.* (2022) Effects of Hydrogen-Rich Saline in Neuroinflammation and Mitochondrial Dysfunction in Rat Model of Sepsis-Associated Encephalopathy. *Journal of Translational Medicine*, **20**, Article No. 546. <https://doi.org/10.1186/s12967-022-03746-4>
- [48] Han, Q., Bai, Y., Zhou, C., *et al.* (2023) Effect of Molecular Hydrogen Treatment on Sepsis-Associated Encephalopathy in Mice Based on Gut Microbiota. *CNS Neuroscience & Therapeutics*, **29**, 633-645. <https://doi.org/10.1111/cns.14043>
- [49] Zhang, Y., Chen, J., Wu, H., *et al.* (2023) Hydrogen Regulates Mitochondrial Quality to Protect Glial Cells and Alleviates Sepsis-Associated Encephalopathy by Nrf2/YY1 Complex Promoting HO-1 Expression. *International Immunopharmacology*, **118**, Article ID: 110009. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2023.110009>
- [50] Dumbuya, J.S., Chen, X., Du, J., *et al.* (2023) Hydrogen-Rich Saline Regulates NLRP3 Inflammasome Activation in Sepsis-Associated Encephalopathy Rat Model. *International Immunopharmacology*, **123**, Article ID: 110758. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2023.110758>
- [51] Xie, J., Zhao, Z., Li, P., *et al.* (2021) Senkyunolide I Protects against Sepsis-Associated Encephalopathy by Attenuating Sleep Deprivation in a Murine Model of Cecal Ligation and Puncture. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, **2021**, Article ID: 6647258. <https://doi.org/10.1155/2021/6647258>
- [52] 郑述铭, 林新锋, 杨莉, 等. 基于 p38 MAPK 信号通路探讨洋川芎内酯 I 对脓毒性脑病大鼠的脑保护作用[J]. 中药新药与临床药理, 2019, 30(9): 1083-1087.
- [53] Ding, H., Li, Y., Chen, S., *et al.* (2022) Fisetin Ameliorates Cognitive Impairment by Activating Mitophagy and Suppressing Neuroinflammation in Rats with Sepsis-Associated Encephalopathy. *CNS Neuroscience & Therapeutics*, **28**, 247-258. <https://doi.org/10.1111/cns.13765>
- [54] Du, L., Wu, Y., Jia, Q., *et al.* (2023) Autophagy Suppresses Ferroptosis by Degrading TFR1 to Alleviate Cognitive Dysfunction in Mice with SAE. *Cellular and Molecular Neurobiology*, **43**, 3605-3622. <https://doi.org/10.1007/s10571-023-01370-4>
- [55] Xie, Z., Xu, M., Xie, J., *et al.* (2022) Inhibition of Ferroptosis Attenuates Glutamate Excitotoxicity and Nuclear Autophagy in a CLP Septic Mouse Model. *Shock*, **57**, 694-702. <https://doi.org/10.1097/SHK.0000000000001893>
- [56] Wang, J., Zhu, Q., Wang, Y., *et al.* (2022) Irisin Protects against Sepsis-Associated Encephalopathy by Suppressing Ferroptosis via Activation of the Nrf2/GPX4 Signal Axis. *Free Radical Biology and Medicine*, **187**, 171-184. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2022.05.023>

- [57] Yin, J., Shen, Y., Si, Y., *et al.* (2020) Knockdown of Long Non-Coding RNA SOX2OT Downregulates SOX2 to Improve Hippocampal Neurogenesis and Cognitive Function in a Mouse Model of Sepsis-Associated Encephalopathy. *Journal of Neuroinflammation*, **17**, Article No. 320. <https://doi.org/10.1186/s12974-020-01970-7>
- [58] Xi, S., Wang, Y., Wu, C., *et al.* (2022) Intestinal Epithelial Cell Exosome Launches IL-1 β -Mediated Neuron Injury in Sepsis-Associated Encephalopathy. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, **11**, Article ID: 783049. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2021.783049>
- [59] Chen, Y., Hu, Y., Li, X., *et al.* (2022) Clinical Features and Factors Associated with Sepsis-Associated Encephalopathy in Children: Retrospective Single-Center Clinical Study. *Frontiers in Neurology*, **13**, Article ID: 838746. <https://doi.org/10.3389/fneur.2022.838746>
- [60] Chen, J., Shi, X., Diao, M., *et al.* (2020) A Retrospective Study of Sepsis-Associated Encephalopathy: Epidemiology, Clinical Features and Adverse Outcomes. *BMC Emergency Medicine*, **20**, Article No. 77. <https://doi.org/10.1186/s12873-020-00374-3>
- [61] Iwashyna, T.J., Ely, E.W., Smith, D.M., *et al.* (2010) Long-Term Cognitive Impairment and Functional Disability among Survivors of Severe Sepsis. *JAMA*, **304**, 1787-1794. <https://doi.org/10.1001/jama.2010.1553>
- [62] Wang, H.E., Kabeto, M.M., Gray, M., *et al.* (2021) Trajectory of Cognitive Decline after Sepsis. *Critical Care Medicine*, **49**, 1083-1094. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000004897>
- [63] Kaur, J., Singhi, P., Singhi, S., *et al.* (2016) Neurodevelopmental and Behavioral Outcomes in Children with Sepsis-Associated Encephalopathy Admitted to Pediatric Intensive Care Unit: A Prospective Case Control Study. *Journal of Child Neurology*, **31**, 683-690. <https://doi.org/10.1177/0883073815610431>