

· 论著 · 危重烧伤救治 ·

# 脑缺血缺氧性损伤标志物在烧伤脓毒症 患者脓毒症相关性脑病 早期诊断中的价值



李晓亮 谢江帆 叶向阳 李允 李琰光 冯可 田社民 姜季鹤 夏成德

郑州市第一人民医院烧伤科, 郑州 450004

通信作者: 夏成德, Email: 2273451508@qq.com

**【摘要】** 目的 探讨脑缺血缺氧性损伤标志物在烧伤脓症患者脓毒症相关性脑病(SAE)早期诊断中的价值。方法 采用回顾性病例系列研究方法。2018年10月—2021年5月,郑州市第一人民医院收治41例符合入选标准的烧伤脓症患者,其中男23例、女18例,年龄18~65(35±3)岁。按住院期间是否发生SAE,将患者分为SAE组(21例)及非SAE组(20例)。比较2组患者性别、年龄、深Ⅱ度烧伤面积、Ⅲ度烧伤面积、急性生理学和慢性健康状况评价Ⅱ(APACHE Ⅱ)评分。统计2组患者脓毒症确诊后(以下简称确诊后)12、24、48 h的血清中枢神经特异蛋白S100β、神经元特异性烯醇化酶(NSE)水平,确诊后12、24、48、72、120、168 h血清白细胞介素6(IL-6)、IL-10、肿瘤坏死因子α(TNF-α)、Tau蛋白、促肾上腺皮质激素(ACTH)、皮质醇水平,确诊后1、3、7 d大脑中动脉平均血流速度(VmMCA)、搏动指数、脑血流指数(CBFi)。对数据行 $\chi^2$ 检验、重复测量方差分析、独立样本 $t$ 检验及Bonferroni校正,行多因素logistic回归分析筛选预测SAE发生的自变量,绘制预测烧伤脓症患者发生SAE的受试者操作特征(ROC)曲线,计算曲线下面积(AUC)和最佳阈值及最佳阈值下的敏感度、特异度。结果 2组患者性别、年龄、深Ⅱ度烧伤面积、Ⅲ度烧伤面积、APACHE Ⅱ评分均相近( $\chi^2=0.02$ ,  $t$ 值分别为0.71、1.59、0.91、1.07,  $P>0.05$ )。确诊后12、24、48 h, SAE组患者血清S100β、NSE水平均明显高于非SAE组( $t$ 值分别为37.74、77.84、44.16、22.51、38.76、29.31,  $P<0.01$ )。确诊后12、24、48、72、120、168 h, SAE组患者血清IL-10、Tau蛋白、ACTH水平均明显高于非SAE组( $t$ 值分别为10.68、13.50、10.59、8.09、7.17、4.71、5.51、3.20、3.61、3.58、3.28、4.21、5.91、5.66、4.98、4.69、4.78、2.97,  $P<0.01$ );确诊后12、24、48、72、120 h, SAE组患者血清IL-6、TNF-α水平均明显高于非SAE组( $t$ 值分别为8.56、7.32、2.08、2.53、3.37、4.44、5.36、5.35、6.85、5.15,  $P<0.05$ 或 $P<0.01$ );确诊后12、24、48 h, SAE组患者血清皮质醇水平均明显高于非SAE组( $t$ 值分别为5.44、5.46、3.55,  $P<0.01$ )。确诊后1 d, SAE组患者VmMCA、CBFi均明显低于非SAE组( $t$ 值分别为2.94、2.67,  $P<0.05$ );确诊后1、3、7 d, SAE组患者搏动指数均明显高于非SAE组( $t$ 值分别为2.56、3.20、3.12,  $P<0.05$ 或 $P<0.01$ )。确诊后12 h的血清IL-6、确诊后24 h的血清Tau蛋白、确诊后24 h的血清ACTH、确诊后24 h的血清皮质醇为烧伤脓症患者发生SAE的独立危险因素(比值比分别为2.42、1.38、4.29、4.19, 95%置信区间分别为1.76~3.82、1.06~2.45、1.37~6.68、3.32~8.79,  $P<0.01$ )。对41例烧伤脓症患者,确诊后12 h的血清IL-6预测SAE发生的ROC的AUC=0.92(95%置信区间为0.84~1.00),最佳阈值为157 pg/mL,敏感度为81%,特异度为89%;确诊后24 h的血清Tau蛋白预测SAE发生的ROC的AUC=0.92(95%置信区间为0.82~1.00),最佳阈值为6.4 pg/mL,敏感度为97%,特异度为99%;确诊后24 h的血清ACTH预测SAE发生的ROC的AUC=0.96(95%置信区间为0.89~1.00),最佳阈值为14.7 pg/mL,敏感度为90%,特异度为94%;确诊后

DOI: 10.3760/cma.j.cn501120-20211006-00346

本文引用格式: 李晓亮, 谢江帆, 叶向阳, 等. 脑缺血缺氧性损伤标志物在烧伤脓症患者脓毒症相关性脑病早期诊断中的价值[J]. 中华烧伤与创面修复杂志, 2022, 38(1): 21-28. DOI: 10.3760/cma.j.cn501120-20211006-00346.

Li XL, Xie JF, Ye XY, et al. Value of cerebral hypoxic-ischemic injury markers in the early diagnosis of sepsis associated encephalopathy in burn patients with sepsis[J]. Chin J Burns Wounds, 2022, 38(1): 21-28. DOI: 10.3760/cma.j.cn501120-20211006-00346.



24 h 的血清皮质醇预测 SAE 发生的 ROC 的 AUC=0.93(95% 置信区间为 0.86~1.00), 最佳阈值为 89 nmol/L, 敏感度为 94%, 特异度为 97%。 **结论** 血清 Tau 蛋白和 ACTH、皮质醇对烧伤脓毒症患者并发 SAE 具有较高临床诊断价值。

【关键词】 烧伤; 脓毒症; 缺血缺氧, 脑; 脑疾病; 血清标志物

基金项目: 河南省医学科技攻关项目(2018020728、LHGJ20200700、LHGJ20210714)

### Value of cerebral hypoxic-ischemic injury markers in the early diagnosis of sepsis associated encephalopathy in burn patients with sepsis

Li Xiaoliang, Xie Jiangfan, Ye Xiangyang, Li Yun, Li Yanguang, Feng Ke, Tian Shemin, Lou Jihe, Xia Chengde

Department of Burns, Zhengzhou First People's Hospital, Zhengzhou 450004, China

Corresponding author: Xia Chengde, Email: 2273451508@qq.com

【Abstract】 **Objective** To explore the value of cerebral hypoxic-ischemic injury markers in the early diagnosis of sepsis associated encephalopathy (SAE) in burn patients with sepsis. **Methods** A retrospective case series study was conducted. From October 2018 to May 2021, 41 burn patients with sepsis who were admitted to Zhengzhou First People's Hospital met the inclusion criteria, including 23 males and 18 females, aged 18–65 (35±3) years. According to whether SAE occurred during hospitalization, the patients were divided into SAE group (21 cases) and non-SAE group (20 cases). The gender, age, deep partial-thickness burn area, full-thickness burn area, and acute physiology and chronic health evaluation II (APACHE II) scores of patients were compared between the two groups. The serum levels of central nervous system specific protein S100β and neuron specific enolase (NSE) at 12, 24, and 48 h after sepsis diagnosis (hereinafter referred to as after diagnosis), the serum levels of interleukin-6 (IL-6), IL-10, tumor necrosis factor α (TNF-α), Tau protein, adrenocorticotrophic hormone (ACTH), and cortisol at 12, 24, 48, 72, 120, and 168 h after diagnosis, and the mean blood flow velocity of middle cerebral artery (VmMCA), pulsatility index, and cerebral blood flow index (CBFi) on 1, 3, and 7 d after diagnosis of patients in the two groups were counted. Data were statistically analyzed with chi-square test, analysis of variance for repeated measurement, independent sample *t* test, and Bonferroni correction. The independent variables to predict the occurrence of SAE was screened by multi-factor logistic regression analysis. The receiver operating characteristic (ROC) curve was drawn for predicting the occurrence of SAE in burn patients with sepsis, and the area under the curve (AUC), the best threshold, and the sensitivity and specificity under the best threshold were calculated. **Results** The gender, age, deep partial-thickness burn area, full-thickness burn area, and APACHE II score of patients in the two groups were all similar ( $\chi^2=0.02$ , with *t* values of 0.71, 1.59, 0.91, and 1.07, respectively,  $P>0.05$ ). At 12, 24, and 48 h after diagnosis, the serum levels of S100β and NSE of patients in SAE group were all significantly higher than those in non-SAE group (with *t* values of 37.74, 77.84, 44.16, 22.51, 38.76, and 29.31, respectively,  $P<0.01$ ). At 12, 24, 48, 72, 120, and 168 h after diagnosis, the serum levels of IL-10, Tau protein, and ACTH of patients in SAE group were all significantly higher than those in non-SAE group (with *t* values of 10.68, 13.50, 10.59, 8.09, 7.17, 4.71, 5.51, 3.20, 3.61, 3.58, 3.28, 4.21, 5.91, 5.66, 4.98, 4.69, 4.78, and 2.97, respectively,  $P<0.01$ ). At 12, 24, 48, 72, and 120 h after diagnosis, the serum levels of IL-6 and TNF-α of patients in SAE group were all significantly higher than those in non-SAE group (with *t* values of 8.56, 7.32, 2.08, 2.53, 3.37, 4.44, 5.36, 5.35, 6.85, and 5.15, respectively,  $P<0.05$  or  $P<0.01$ ). At 12, 24, and 48 h after diagnosis, the serum level of cortisol of patients in SAE group was significantly higher than that in non-SAE group (with *t* values of 5.44, 5.46, and 3.55, respectively,  $P<0.01$ ). On 1 d after diagnosis, the VmMCA and CBFi of patients in SAE group were significantly lower than those in non-SAE group (with *t* values of 2.94 and 2.67, respectively,  $P<0.05$ ). On 1, 3, and 7 d after diagnosis, the pulsatile index of patients in SAE group was significantly higher than that in non-SAE group (with *t* values of 2.56, 3.20, and 3.12, respectively,  $P<0.05$  or  $P<0.01$ ). Serum IL-6 at 12 h after diagnosis, serum Tau protein at 24 h after diagnosis, serum ACTH at 24 h after diagnosis, and serum cortisol at 24 h after diagnosis were the independent risk factors for SAE complicated in burn patients with sepsis (with odds ratios of 2.42, 1.38, 4.29, and 4.19, 95% confidence interval of 1.76–3.82, 1.06–2.45, 1.37–6.68, and 3.32–8.79, respectively,  $P<0.01$ ). For 41 burn patients with sepsis, the AUC of ROC of serum IL-6 at 12 h after diagnosis for predicting SAE was 0.92 (95% confidence interval was 0.84–1.00), the best threshold was 157 pg/mL, the sensitivity was 81%, and the specificity was 89%. The AUC of ROC of serum Tau protein at 24 h after diagnosis for predicting SAE was 0.92 (95% confidence interval was 0.82–1.00), the best threshold was 6.4 pg/mL, the sensitivity was 97%, and the specificity was 99%. The AUC of ROC of serum ACTH at 24 h after diagnosis for predicting SAE was 0.96 (95% confidence interval was 0.89–

1.00), the best threshold was 14.7 pg/mL, the sensitivity was 90%, and the specificity was 94%. The AUC of ROC of serum cortisol at 24 h after diagnosis for predicting SAE was 0.93 (95% confidence interval was 0.86–1.00), the best threshold was 89 nmol/L, the sensitivity was 94%, and the specificity was 97%.

**Conclusions** Serum Tau protein, ACTH, and cortisol have high clinical diagnostic value for SAE complicated in burn patients with sepsis.

**【Key words】** Burns; Sepsis; Hypoxia-ischemia, brain; Brain diseases; Serum markers

**Fund program:** Henan Medical Science and Technology Project of China (2018020728, LHGJ20200700, LHGJ20210714)

脓毒症相关性脑病(SAE)是脓毒症失调性炎症反应累及脑神经系统造成脑缺血缺氧性损害从而诱发的弥漫性脑功能障碍,临床表现为躁动、注意力下降、意识改变、睡眠节律紊乱、谵妄等<sup>[1-4]</sup>。SAE作为烧伤脓毒症常见并发症之一,是患者预后不良的独立影响因素。近年来,SAE的临床早期筛查主要通过检测血清内中枢神经特异蛋白S100 $\beta$ 、神经元特异性烯醇化酶(NSE)和进行格拉斯哥昏迷评分(GCS)、序贯器官衰竭评估(SOFA)、急性生理学和慢性健康状况评价II(APACHE II)及经颅多普勒超声等<sup>[5-7]</sup>,存在特异性不高、诊断时间偏长的不足。近期研究得出细胞因子(IL-6、IL-10、TNF- $\alpha$ )、Tau蛋白及皮质醇、促肾上腺皮质激素(ACTH)等参与SAE患者疾病发生发展过程,并可作为SAE早期诊断的检测指标<sup>[3-4]</sup>。本研究回顾性分析了烧伤脓毒症患者细胞因子、Tau蛋白、神经内分泌激素变化趋势,旨在评估比较其在SAE早期诊断中的临床价值。

## 1 对象与方法

本回顾性病例系列研究经郑州市第一人民医院伦理委员会批准,批号:2018伦快审第(18-001-1)号,所有患者均签署与研究相关的知情同意书。

### 1.1 入选标准

纳入标准:(1)年龄 $\geq 18$ 岁。(2)烧伤脓症患者。诊断标准参照《烧伤感染的诊断标准与治疗指南(2012版)》<sup>[8]</sup>,符合以下前11条中的6条加第12条,即可确诊为脓毒症。①精神兴奋、多语、幻觉、定向障碍或精神抑郁。②腹胀、肠鸣音减弱或消失。③烧伤创面急剧恶化,表现为潮湿、晦暗、有坏死斑、创面加深等。④中心体温 $>39.0$ ℃或 $<36.5$ ℃。⑤心率 $>130$ 次/min。⑥无机械通气的情况下,呼吸频率 $>28$ 次/min。⑦血小板计数 $<50 \times 10^9/L$ 。⑧外周血白细胞计数 $>15 \times 10^9/L$ 或 $<5 \times 10^9/L$ ,其中中性粒细胞 $>0.8$ 或未成熟粒细胞 $>0.1$ 。⑨血降钙素原 $>0.5$   $\mu\text{g/L}$ 。⑩血钠 $>155$  mmol/L。⑪无糖尿病史

患者血糖 $>14$  mmol/L。⑫血标本微生物培养阳性或抗生素治疗有效。(3)既往脑功能健康,入院后3个月未服用过神经毒性药物。

排除标准:(1)有颅内感染、脑出血等原发性中枢神经系统疾病史。(2)合并有代谢因素、药物因素及其他原因导致的中枢神经系统疾病。(3)脓毒症确诊后24 h内死亡。(4)妊娠或哺乳期妇女。

### 1.2 临床资料与分组

2018年10月—2021年5月,郑州市第一人民医院收治41例符合入选标准的烧伤脓症患者,其中男23例、女18例,年龄18~65(35 $\pm$ 3)岁,烧伤总面积30%~100%[(60 $\pm$ 5)%]TBSA。按住院期间是否发生SAE,将患者分为SAE组(21例)及非SAE组(20例)。SAE诊断标准<sup>[9]</sup>:烧伤并发脓毒症的基础上出现不同程度意识或认知障碍,排除颅内直接感染性疾病、创伤、药物中毒以及各种代谢原因所致的脑功能障碍(肾性、肝性、肺性脑病等)。

### 1.3 治疗方法与统计指标

所有患者均依据血液或创面标本的微生物培养结果,并结合本病区病房微生物的抗生素耐药谱,选用敏感抗生素行抗感染治疗;另行控制血糖,纠正水、电解质、酸碱失衡,保护脏器功能,营养支持等治疗。统计2组患者如下指标。(1)性别、年龄、深II度烧伤面积、III度烧伤面积、APACHE II评分。(2)脓毒症确诊后(以下简称确诊后)12、24、48 h血清S100 $\beta$ 、NSE水平,确诊后12、24、48、72、120、168 h血清IL-6、IL-10、TNF- $\alpha$ 、Tau蛋白、ACTH、皮质醇水平。(3)确诊后1、3、7 d大脑中动脉平均血液流速(VmMCA)、搏动指数、脑血流指数(CBFi)。

### 1.4 统计学处理

采用SPSS 25.0和MedCalc 19.0统计软件进行分析。计量资料数据均符合正态分布,以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间总体比较行重复测量方差分析,组间两两比较行独立样本 $t$ 检验,并对 $P$ 值进行Bonferroni校正。计数资料数据以频数表示,行 $\chi^2$ 检验。将单因素分析中 $P < 0.05$ 及可能有临床意义的变量纳入logistic回归模型,行多因素logistic回归分析筛选预

测 SAE 发生的独立危险因素,绘制预测烧伤脓毒症患者发生 SAE 的受试者操作特征(ROC)曲线,计算曲线下面积(AUC)和最佳阈值及最佳阈值下的敏感度、特异度。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 一般情况

2 组患者一般情况比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ),见表 1。

### 2.2 血清 S100 $\beta$ 和 NSE 水平

确诊后 12、24、48 h, SAE 组患者血清 S100 $\beta$ 、NSE 水平均明显高于非 SAE 组( $P < 0.01$ ),见表 2。

### 2.3 SAE 血清标志物

确诊后 12、24、48、72、120、168 h, SAE 组患者血清 IL-10、Tau 蛋白、ACTH 水平均明显高于非 SAE 组( $P < 0.01$ );确诊后 12、24、48、72、120 h, SAE 组患者血清 IL-6、TNF- $\alpha$  水平均明显高于非 SAE 组( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ );确诊后 12、24、48 h, SAE 组患者血清皮质醇水平均明显高于非 SAE 组( $P < 0.01$ )。见表 3。

### 2.4 脑血流参数值

确诊后 1 d, SAE 组患者 VmMCA、CBFi 均明显低于非 SAE 组( $P < 0.05$ ),确诊后 1、3、7 d, SAE 组患者搏动指数均明显高于非 SAE 组( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ )。见表 4。

### 2.5 回归模型自变量筛选及 SAE 多因素 logistic 回归分析

**2.5.1 模型自变量的筛选结果** 共筛选出以下 51 个可能的预测自变量(确诊后 12、24、48 h 的血清 S100 $\beta$ 、NSE,确诊后 1、3、7 d 的 VmMCA、搏动指数、CBFi,确诊后 12、24、48、72、120、168 h 的血清 IL-6、IL-10、TNF- $\alpha$ 、Tau 蛋白、ACTH、皮质醇)供模型的初步构建。

**2.5.2 SAE 多因素 logistic 回归分析** 考虑确诊后 12、24、48 h 的血清 S100 $\beta$ 、NSE,确诊后 1、3、7 d 的 VmMCA、搏动指数、CBFi,确诊后 12、24、48、72、

120、168 h 的血清 IL-10、TNF- $\alpha$  的方差膨胀系数  $> 10$ ,存在变量间多重共线性,剔除出模型。最终的 logistic 回归模型保留 4 个自变量:确诊后 12 h 的血清 IL-6、确诊后 24 h 的血清 Tau 蛋白、确诊后 24 h 的血清 ACTH、确诊后 24 h 的血清皮质醇,见表 5。

### 2.6 脑缺血缺氧性损伤标志物在烧伤脓毒症患者早期 SAE 诊断中的价值

logistic 回归模型显示,对 41 例烧伤脓毒症患者,确诊后 12 h 的血清 IL-6 预测 SAE 发生的 ROC 的 AUC=0.92(95% 置信区间为 0.84~1.00),最佳阈值为 157 pg/mL,敏感度为 81%,特异度为 89%;确诊后 24 h 的血清 Tau 蛋白预测 SAE 发生的 ROC 的 AUC=0.92(95% 置信区间为 0.82~1.00),最佳阈值为 6.4 pg/mL,敏感度为 97%,特异度为 99%;确诊后 24 h 的血清 ACTH 预测 SAE 发生的 ROC 的 AUC=0.96(95% 置信区间为 0.89~1.00),最佳阈值为 14.7 pg/mL,敏感度为 90%,特异度为 94%;确诊后 24 h 的血清皮质醇预测 SAE 发生的 ROC 的 AUC=0.93(95% 置信区间为 0.86~1.00),最佳阈值为 89 nmol/L,敏感度为 94%,特异度为 97%。见图 1。

## 3 讨论

SAE 在烧伤脓毒症患者中的发病率高达 70%<sup>[10-12]</sup>,但其早期缺血缺氧性血清标志物研究资料较少<sup>[13]</sup>。故寻找烧伤 SAE 早期脑缺血缺氧性血清标志物是烧伤临床工作的难题之一。

脓毒症时脑组织缺血缺氧性损伤的主要机制是炎症细胞因子抑制内皮型 NOS 产生一氧化氮,从而导致脑部血管持续性收缩<sup>[3,14]</sup>,活化的血管内皮细胞产生活性氧进一步损害脑血管内皮细胞,脑血管内皮功能障碍联合细胞因子风暴引起脑血管内凝血和抗凝失衡,并降低了蛋白 C 的血清浓度及活化水平,促进微血栓形成,最终导致脑组织低灌注<sup>[15]</sup>,加重脑组织局部炎症反应,增加 SAE 发生率。同时,脓毒症时机体感染严重,全身炎症反应将加重脑组织的缺血缺氧损伤,故烧伤感染时间周期越

表 1 2 组烧伤脓毒症患者一般情况比较

组别	例数	性别(例)		年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$ )	深 II 度烧伤面积 (%TBSA, $\bar{x} \pm s$ )	III 度烧伤面积 (%TBSA, $\bar{x} \pm s$ )	急性生理学和慢性健康状况 评价 II 评分(分, $\bar{x} \pm s$ )
		男	女				
非 SAE 组	20	12	8	38 $\pm$ 4	45 $\pm$ 7	29 $\pm$ 3	22 $\pm$ 3
SAE 组	21	13	8	37 $\pm$ 5	48 $\pm$ 5	28 $\pm$ 4	23 $\pm$ 3
统计量值		$\chi^2=0.02$		$t=0.71$	$t=1.59$	$t=0.91$	$t=1.07$
P 值		0.901		0.485	0.124	0.369	0.293

注:SAE 为脓毒症相关性脑病,TBSA 为体表总面积



**表 2** 2 组烧伤脓毒症患者血清 S100 $\beta$  和 NSE 水平在脓毒症确诊后各时间点的比较 ( $\mu\text{g/L}$ ,  $\bar{x} \pm s$ )

组别与指标	例数	12 h	24 h	48 h
SAE 组	21			
S100 $\beta$		2.38 $\pm$ 0.21	3.52 $\pm$ 0.16	2.45 $\pm$ 0.18
NSE		18.4 $\pm$ 2.2	26.3 $\pm$ 1.8	21.8 $\pm$ 2.0
非 SAE 组	20			
S100 $\beta$		0.35 $\pm$ 0.12	0.42 $\pm$ 0.08	0.38 $\pm$ 0.11
NSE		6.3 $\pm$ 1.1	8.4 $\pm$ 1.0	6.8 $\pm$ 1.1
$t_1$ 值		37.74	77.84	44.16
$P_1$ 值		<0.001	<0.001	<0.001
$t_2$ 值		22.51	38.76	29.31
$P_2$ 值		<0.001	<0.001	<0.001

注: NSE 为神经元特异性烯醇化酶, SAE 为脓毒症相关性脑病; S100 $\beta$ 、NSE 处理因素主效应,  $F$  值分别为 18.36、7.12,  $P$  值均 <0.001; 时间因素主效应,  $F$  值分别为 7.11、4.38,  $P$  值均 <0.001; 两者交互作用,  $F$  值分别为 2.34、0.78,  $P$  值均 <0.001;  $t_1$  值、 $P_1$  值、 $t_2$  值、 $P_2$  值分别为组间 S100 $\beta$ 、NSE 于脓毒症确诊后各时间点比较所得

长, 微生物 (尤其是多重耐药或泛耐药细菌) 毒性越高, 脑血管微血栓形成越多, 脑血流的低灌注持续时间就越长, 脑部神经组织局部炎症反应越重, SAE 发生率越高。本研究中 SAE 组患者确诊后 12、24、48 h 的 S100 $\beta$ 、NSE 水平均明显高于非 SAE 组; 确诊后 1 d, SAE 组患者 VmMCA、CBFi 明显低于非 SAE 组; 确诊后 1、3、7 d, SAE 组患者搏动指数均明显高于非 SAE 组, 说明脓毒症早期 SAE 组患者脑部神经细胞损伤较非 SAE 组更加严重。因此为减轻脑组织损伤、提高脑部血液供应, 全身积极有效的抗感染、局部烧伤创面的快速有效覆盖依然是预防烧伤脓毒症患者发生 SAE 的主要措施之一。

Tau 蛋白是一种细胞骨架蛋白, 在微管稳定和组装中具有重要作用, 主要参与信号转导、肌动蛋白细胞骨架相互作用、神经突触生长以及保持大脑发育的稳定性<sup>[16-18]</sup>。Tau 蛋白在神经系统广泛存在, 神经元损伤后即从受损轴突的微管脱落, 使血清 Tau 蛋白水平增高, 故血清 Tau 蛋白被作为临床评估创伤性、缺血缺氧性脑损伤患者疾病进展与预后的主要指标之一。研究证实血清 Tau 蛋白水平和 SOFA 评分是影响 SAE 发生的独立因素, 二者结合提高了区分 SAE 与非 SAE 患者的准确性, 预测严重脓症患者 28 d 病死率的敏感度和特异度均超过 80%<sup>[19-20]</sup>。因此, 血清 Tau 蛋白可作为诊断和预测 SAE 结局的生物标志物。脓毒症时脑组织缺血缺氧性损伤使 Tau 蛋白异常磷酸化, 降低了微管结合能力, 同时阻碍了微管结合蛋白的活性, 降低了细胞

骨架稳定性, 加速脑神经细胞凋亡<sup>[21]</sup>, 该过程在神经退行性疾病 (如阿尔茨海默病和帕金森病) 的研究中得到证实<sup>[22]</sup>。本研究结果显示, 确诊后 12、24、48、72、120、168 h, SAE 组患者血清 Tau 蛋白水平均明显高于非 SAE 组, 说明血清 Tau 蛋白是预测 SAE 发生较为敏感的指标, 这与前述神经退行性疾病的研究结果相一致。本研究中 SAE 组患者血清 Tau 蛋白在确诊后 24 h 时最佳阈值为 6.4 pg/mL, 低于创伤性缺血缺氧性脑病和新生儿缺血缺氧性脑病诱发的 SAE 患者的血清 Tau 蛋白在伤后 14 d 的最佳阈值, 可能与烧伤脓症患者脑部缺血性损伤较创伤性缺血缺氧性脑病和新生儿缺血缺氧性脑病造成的神经组织损伤更轻有关<sup>[19]</sup>。

ACTH、皮质醇是脑神经细胞因缺血缺氧性损伤而分泌的激素<sup>[23]</sup>。缺血缺氧性损伤先诱发脑垂体分泌 ACTH, ACTH 通过下丘脑-垂体-肾上腺调节轴促进肾上腺高表达皮质醇, 从而提高机体应激反应, 这是机体面对脓毒症缺血缺氧性损伤早期的自我保护机制之一<sup>[24]</sup>。脓毒症是危及宿主生命的严重感染, 患者并发 SAE 时脑部神经系统因感染持续加重, 导致脑组织功能障碍, 刺激肾上腺皮质合成、分泌激素量增多, 大量的促肾上腺皮质激素释放激素释放入垂体门脉后, 反馈性使 ACTH 合成分泌增多, 大量的 ACTH 再次通过下丘脑-垂体-肾上腺调节轴促进肾上腺分泌皮质醇<sup>[25-28]</sup>, 导致 SAE 患者血清神经内分泌激素浓度激增。也有研究者认为 SAE 与皮质醇释放相关的机制是海马体对缺氧和炎症特别敏感, 对下丘脑-垂体-肾上腺皮质轴形成负反馈调控, 脓毒症时海马体受到缺氧和炎症刺激的双重影响, 导致海马体损伤和功能障碍, 引起皮质醇异常释放, 引起 SAE 患者认知功能障碍、谵妄<sup>[29]</sup>。本研究结果显示, 确诊后 12、24、48、72、120、168 h, SAE 组患者血清 ACTH 水平均明显高于非 SAE 组; 确诊后 12、24、48 h, SAE 组患者血清皮质醇水平均明显高于非 SAE 组。血清 ACTH、皮质醇预测烧伤脓症患者 SAE 发生的最佳阈值出现在确诊后 24 h, 但作为预测 SAE 发生的 ROC 的 AUC 较高, 是预测 SAE 发生较为敏感的指标。

SAE 发生的核心原因是脓毒症失控导致的全身炎症反应<sup>[30-32]</sup>。血清 IL-6、IL-10、TNF- $\alpha$  水平变化在一定程度上可以反映 SAE 的严重程度、评估患者预后<sup>[33-34]</sup>。烧伤感染早期 IL-6、IL-10、TNF- $\alpha$  的升高证明机体先天免疫系统的上调, 其升高程度与烧伤总

表 3 2 组烧伤脓毒症患者 SAE 血清标志物在脓毒症确诊后各时间点的比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别与指标	例数	12 h	24 h	48 h	72 h	120 h	168 h
SAE 组	21						
IL-6 (pg/mL)		237±16	208±19	160±14	135±17	121±20	98±17
IL-10 (pg/mL)		30.3±1.8	28.8±1.1	24.4±1.3	19.1±1.1	17.0±1.5	8.1±1.6
TNF- $\alpha$ (pg/mL)		17.1±1.6	15.8±1.5	13.3±1.4	10.8±1.3	8.7±1.0	6.5±1.1
Tau 蛋白 (pg/mL)		7.0±0.8	11.1±1.1	8.6±1.1	7.1±0.9	6.2±1.1	4.4±1.0
ACTH (pg/mL)		60.8±32.6	78.3±30.2	49.1±28.5	34.8±18.7	25.0±11.2	12.6±4.9
皮质醇 (nmol/L)		895±178	1 225±132	602±180	456±84	391±80	329±70
非 SAE 组	20						
IL-6 (pg/mL)		191±18	167±16	150±18	122±17	100±20	88±19
IL-10 (pg/mL)		25.2±1.2	24.1±1.1	20.4±1.1	16.3±1.1	14.0±1.2	6.1±1.0
TNF- $\alpha$ (pg/mL)		15.1±1.1	13.4±1.2	10.8±1.6	8.5±0.8	7.1±1.0	6.0±0.9
Tau 蛋白 (pg/mL)		5.4±1.0	9.0±1.1	7.4±1.0	6.1±0.9	5.1±1.0	3.2±0.9
ACTH (pg/mL)		16.3±4.2	18.1±1.3	16.8±5.8	14.8±3.9	12.4±3.4	8.6±3.6
皮质醇 (nmol/L)		381±91	431±78	365±102	343±97	302±60	278±49
$t_1$ 值		8.56	7.32	2.08	2.53	3.37	1.79
$P_1$ 值		<0.001	<0.001	0.045	<0.001	<0.001	0.480
$t_2$ 值		10.68	13.50	10.59	8.09	7.17	4.71
$P_2$ 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
$t_3$ 值		4.44	5.36	5.35	6.85	5.15	1.85
$P_3$ 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	0.216
$t_4$ 值		5.51	3.20	3.61	3.58	3.28	4.21
$P_4$ 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
$t_5$ 值		5.91	5.66	4.98	4.69	4.78	2.97
$P_5$ 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
$t_6$ 值		5.44	5.46	3.55	2.19	2.10	2.69
$P_6$ 值		<0.001	<0.001	<0.001	0.242	0.252	0.066

注: SAE 为脓毒症相关性脑病, IL 为白细胞介素, TNF- $\alpha$  为肿瘤坏死因子  $\alpha$ , ACTH 为促肾上腺皮质激素; IL-6、IL-10、TNF- $\alpha$ 、Tau 蛋白、ACTH、皮质醇处理因素主效应,  $F$  值分别为 9.42、1.23、20.10、2.43、6.82、1.12,  $P$  值均 <0.001; 时间因素主效应,  $F$  值分别为 13.41、3.91、23.43、1.92、11.32、2.91,  $P$  值均 <0.001; 两者交互作用,  $F$  值分别为 0.79、12.12、15.60、0.48、4.91、0.31,  $P$  值均 <0.001;  $t_1$  值、 $P_1$  值,  $t_2$  值、 $P_2$  值,  $t_3$  值、 $P_3$  值,  $t_4$  值、 $P_4$  值,  $t_5$  值、 $P_5$  值,  $t_6$  值、 $P_6$  值分别为组间 IL-6、IL-10、TNF- $\alpha$ 、Tau 蛋白、ACTH、皮质醇于脓毒症确诊后各时间点比较所得

面积、感染程度呈正相关<sup>[35]</sup>。研究显示 IL-6 的急剧增高提示严重的预后不良, IL-6 $\geq$ 500 pg/mL 的 SAE 患者病死率高达 70%<sup>[35-37]</sup>。但随着研究的深入, 大家认为 IL-6 的变化在 SAE 的早期诊断中缺乏一定的特异性。主要原因如下: (1) 烧伤感染的细菌和 LPS 等外源性刺激是机体免疫激活并上调的主要原因, 但烧伤后非感染因素诱发的全身炎症反应, 例如软组织损伤、缺血再灌注损伤、失血等也可以激活人体天然免疫系统, 这些炎症因子会发生同样改变。(2) 临床上应用多种抗炎、抗细胞因子制剂治疗烧伤脓毒症, 未达到预期效果。本研究结果也显示出类似结论, 确诊后 12、24、48、72、120 h, SAE 组患者血清 IL-6 水平明显高于非 SAE 组。IL-6 预测 SAE 发生的 ROC 的 AUC 虽然不低, 但其特异度及敏

感度均低于 Tau 蛋白。

综上所述, Tau 蛋白、ACTH、皮质醇可作为预测烧伤脓症患者并发 SAE 的可靠临床标志物; 而血清 IL-6 因预测 AUC 结果并不理想, 与 Tau 蛋白、ACTH、皮质醇相比略有不足。但由于本研究为单中心研究, 且样本量较少, 所得结论有待多中心、大样本、前瞻性研究进一步证实。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

**作者贡献声明** 李晓亮、谢江帆、叶向阳: 酝酿和设计研究、实施研究、采集数据、分析/解释数据、起草文章、统计分析; 李允、李琰光、冯可、田社民、娄季鹤: 对文章的知识性内容作批评性审阅; 夏成德: 研究指导、行政支持、技术支持、材料支持

#### 参考文献

- [1] 杨梅, 钱素云. 脓毒症相关性脑病的生物学标志物研究进展 [J]. 中华实用儿科临床杂志, 2020, 35(6): 411-414. DOI: 10.3760/

**表 4** 2 组烧伤脓毒症患者脑血流参数在脓毒症确诊后各时间点的比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别与指标	例数	1 d	3 d	7 d
<b>SAE 组</b>				
	21			
VmMCA(cm/s)		36±21	42±20	46±21
搏动指数		1.7±0.5	1.5±0.3	1.4±0.3
CBFi		405±105	441±98	460±96
<b>非 SAE 组</b>				
	20			
VmMCA(cm/s)		54±18	56±20	59±19
搏动指数		1.3±0.5	1.2±0.3	1.0±0.5
CBFi		490±102	513±99	524±104
$t_1$ 值		2.94	2.24	2.08
$P_1$ 值		0.015	0.093	0.135
$t_2$ 值		2.56	3.20	3.12
$P_2$ 值		0.042	0.009	0.009
$t_3$ 值		2.67	2.34	2.05
$P_3$ 值		0.036	0.075	0.141

注:SAE为脓毒症相关性脑病,VmMCA为大脑中动脉平均血流流速,CBFi为脑血流指数;VmMCA、搏动指数、CBFi处理因素主效应,F值分别为2.49、11.45、4.72,P值均<0.001;时间因素主效应,F值分别为4.61、13.51、5.17,P值均<0.001;两者交互作用,F值分别为1.12、7.89、3.78,P值分别为<0.001、0.183、<0.001; $t_1$ 值、 $P_1$ 值、 $t_2$ 值、 $P_2$ 值、 $t_3$ 值、 $P_3$ 值分别为组间VmMCA、搏动指数、CBFi于脓毒症确诊后各时间点比较所得

cma.j.cn101070-20200317-00428.

[2] Helbing DL, Böhm L, Witte OW. Sepsis-associated encephalopathy [J]. CMAJ, 2018,190(36):E1083. DOI: 10.1503/cmaj.180454.

[3] 冯颖, 谢波, 谈鹰, 等. 脓毒症相关性脑病的研究进展[J]. 内科急危重症杂志, 2021,27(3):238-242. DOI: 10.11768/nkjwzzz 20210315.

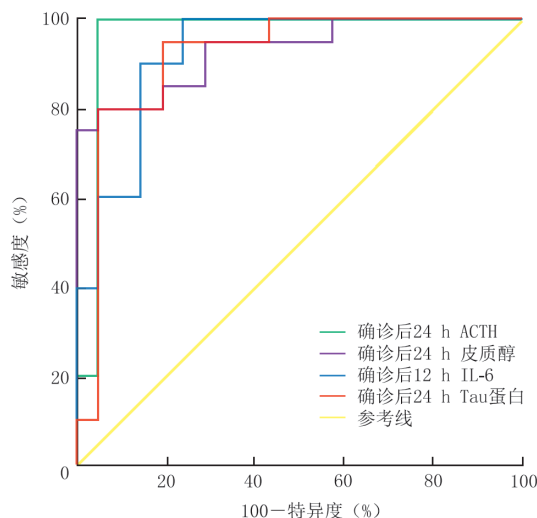
[4] Annane D, Sharshar T. Cognitive decline after sepsis[J]. Lancet Respir Med, 2015, 3(1):61-69. DOI:10.1016/S2213-2600 (14)70246-2.

[5] 冯颖, 谈鹰, 谢波, 等. TCD在脓毒症患者脑循环监测中的应用及其转归的预测价值[J]. 中华急诊医学杂志, 2020,29(8): 1087-1092. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2020.08.012.

[6] Sonnevile 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. DOI: 10.1007/ s00134-017-4807-z.

[7] 辛璐, 张扬. 血清PCT、CRP、cTn I 及 NT-proBNP 水平与感染性休克患者病情危重程度的相关性研究[J]. 内科急危重症杂志, 2020,26(3):207-211. DOI: 10.11768/nkjwzzz20200308.

[8] 中国医师协会烧伤医师分会《烧伤感染诊治指南》编辑委员会. 烧伤感染的诊断标准与治疗指南(2012版)[J]. 中华烧伤杂



注:确诊后为脓毒症确诊后;ACTH为促肾上腺皮质激素, IL-6为白细胞介素6

**图 1** 41 例烧伤脓毒症患者血清标志物预测脓毒症相关性脑病发生的受试者操作特征曲线

志, 2012,28(6):401-403. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1009-2587. 2012.06.001.

[9] 刘辉, 童亚林, 姚咏明. 新的挑战——中枢神经系统在脓毒症发病中重要作用再认识[J]. 中华急诊医学杂志, 2020, 29(2): 141-144. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2020.02.001.

[10] Swann K, Berger J, Sprague SM, et al. Peripheral thermal injury causes blood-brain barrier dysfunction and matrix metalloproteinase (MMP) expression in rat[J]. Brain Res, 2007, 1129(1):26-33. DOI: 10.1016/j.brainres.2006.10.061.

[11] 罗高兴. 烧伤后脏器并发症的发生与防治[J]. 中华烧伤杂志, 2019,35(8):565-567. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1009-2587.2019. 08.002.

[12] Greenhalgh DG. Sepsis in the burn patient: a different problem than sepsis in the general population[J/OL]. Burns Trauma, 2017, 5:23[2021-10-06]. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28795054/. DOI: 10.1186/s41038-017-0089-5.

[13] 郅国虎, 蒋伟. 血清标记物检测在创伤性颅脑损伤辅助诊断及严重程度评估中的应用研究进展[J]. 山东医药, 2020,60(21): 100-102. DOI: 10.3969/j.issn.1002-266X.2020.21.027.

[14] Molnár L, Fülesdi B, Németh N, et al. Sepsis-associated encephalopathy: a review of literature[J]. Neurol India, 2018, 66(2):352-361. DOI: 10.4103/0028-3886.227299.

[15] Vachharajani V, Cunningham C, Yoza B, et al. Adiponectin-deficiency exaggerates sepsis-induced microvascular dysfunction in the mouse brain[J]. Obesity (Silver Spring), 2012,20(3):498-504. DOI: 10.1038/oby.2011.316.

[16] 兰雪, 崔艳芳, 陈国萍, 等. 血清生物标志物在缺血缺氧性脑病新生儿中的研究进展[J]. 标记免疫分析与临床, 2021,28(2):

**表 5** 41 例烧伤脓毒症患者发生脓毒症相关性脑病的多因素 logistic 回归模型的分析结果

因素	回归系数	标准误	比值比	95% 置信区间	P 值
确诊后 12 h 的血清 IL-6 (pg/mL)	0.45	0.08	2.42	1.76-3.82	<0.001
确诊后 24 h 的血清 Tau 蛋白 (pg/mL)	0.62	0.09	1.38	1.06-2.45	0.002
确诊后 24 h 的血清 ACTH (pg/mL)	0.45	0.34	4.29	1.37-6.68	0.007
确诊后 24 h 的血清皮质醇 (nmol/L)	0.65	0.26	4.19	3.32-8.79	<0.001

注:确诊后为脓毒症确诊后;IL-6为白细胞介素6, ACTH为促肾上腺皮质激素

353-357. DOI: 10.11748/bjmy.issn.1006-1703.2021.02.039.

[17] Kambe T, Motoi Y, Inoue R, et al. Differential regional distribution of phosphorylated tau and synapse loss in the nucleus accumbens in tauopathy model mice[J]. *Neurobiol Dis*, 2011,42(3):404-414. DOI: 10.1016/j.nbd.2011.02.002.

[18] Stukas S, Higgins V, Frndova H, et al. Characterisation of serum total tau following paediatric traumatic brain injury: a case-control study[J]. *Lancet Child Adolesc Health*, 2019,3(8): 558-567. DOI: 10.1016/S2352-4642(19)30194-4.

[19] Wang JW, Li J, Han L, et al. Serum  $\tau$  protein as a potential biomarker in the assessment of traumatic brain injury[J]. *Exp Ther Med*, 2016,11(3):1147-1151. DOI: 10.3892/etm.2016.3017.

[20] Zhao T, Xia Y, Wang DW, et al. Association between elevated serum tau protein level and sepsis-associated encephalopathy in patients with severe sepsis[J]. *Can J Infect Dis Med Microbiol*, 2019,2019:1876174. DOI: 10.1155/2019/1876174.

[21] 高玉春, 曹玲, 薛勇. 缺氧缺血性脑病早产儿血清 Tau 蛋白与病情严重程度和预后的关系[J]. *中国急救复苏与灾害医学杂志*, 2020,15(2):164-167. DOI: 10.3969/j.issn.1673-6966.2020.02.011.

[22] Olsson B, Lautner R, Andreasson U, et al. CSF and blood biomarkers for the diagnosis of Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis[J]. *Lancet Neurol*, 2016,15(7):673-684. DOI: 10.1016/S1474-4422(16)00070-3.

[23] Hagag AA, El Fragy MS, Yonis RL, et al. Diagnostic value of assessment of serum cortisol, hepcidin and thyroid hormones levels in neonates with late-onset sepsis[J]. *Infect Disord Drug Targets*, 2021,21(2):248-256. DOI: 10.2174/1871526520666200327185244.

[24] 姚咏明, 盛志勇. 重视对脓毒症本质的探讨[J]. *中华急诊医学杂志*, 2005, 14(3):185-186. DOI: 10.3760/j.issn:1671-0282.2005.03.002.

[25] 林建华. ACTH、COR 在评估颅脑损伤患者病情与预后的临床意义[J]. *中华全科医学*, 2013,11(7):1115-1116.

[26] 徐鹏, 张国斌, 刘睎, 等. 颅脑创伤后的血清皮质醇变化及对机体的影响[J]. *国际神经病学神经外科学杂志*, 2008,35(5): 420-423. DOI: 10.16636/j.cnki.jinn.2008.05.006.

[27] Sörbo A, Eiving I, Theodorsson E, et al. Pre-traumatic conditions can influence cortisol levels before and after a brain injury[J]. *Acta Neurol Scand*, 2020,141(4):342-350. DOI: 10.1111/ane.13212.

[28] 柳建生, 屠传建, 章月江, 等. 亚低温治疗重型颅脑损伤的有效性在血皮质醇、促肾上腺皮质激素的反映[J]. *浙江创伤外科*, 2009,14(6):559-560. DOI: 10.3969/j.issn.1009-7147.2009.06.007.

[29] 李志涛, 闫华, 刘睎, 等. 脑损伤后神经内分泌改变研究进展[J]. *国际神经病学神经外科学杂志*, 2008,35(3):217-220. DOI: 10.16636/j.cnki.jinn.2008.03.025.

[30] 姚咏明, 黄立锋. 烧伤后脓毒性脑病发生机制与诊治对策[J]. *中华损伤与修复杂志:电子版*, 2011, 6(2):167-173. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1673-9450.2011.02.002.

[31] Flierl MA, Stahel PF, Touban BM, et al. Bench-to bedside review: burn-induced cerebral inflammation--a neglected entity? [J]. *Crit Care*, 2009,13(3):215. DOI: 10.1186/cc7794.

[32] Patel TH, Sprague S, Lai Q, et al. Blood brain barrier (BBB) dysfunction associated with increased expression of tissue and urokinase plasminogen activators following peripheral thermal injury[J]. *Neurosci Lett*, 2008, 444(3): 222-226. DOI: 10.1016/j.neulet.2008.08.020.

[33] 万田田, 姬文卿, 郭树彬. 脓毒症相关性脑病的发病机制和干预措施研究进展[J]. *中华急诊医学杂志*, 2021,30(7):902-907. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2021.07.026.

[34] Rehman SU, Ali T, Alam SI, et al. Ferulic acid rescues LPS-induced neurotoxicity via modulation of the TLR4 receptor in the mouse hippocampus[J]. *Mol Neurobiol*, 2019, 56(4): 2774-2790. DOI: 10.1007/s12035-018-1280-9.

[35] 姚咏明, 张卉, 童亚林. 深化对烧伤脓毒症诊断体系与治疗策略的认识[J]. *中华烧伤杂志*, 2021,37(5):404-409. DOI: 10.3760/cma.j.cn501120-20200703-00337.

[36] Pileri D, Accardo Palombo A, D'Amelio L, et al. Concentrations of cytokines IL-6 and IL-10 in plasma of burn patients: their relationship to sepsis and outcome[J]. *Ann Burns Fire Disasters*, 2008,21(4):182-185.

[37] Kraft R, Herndon DN, Finnerty CC, et al. Predictive value of IL-8 for sepsis and severe infections after burn injury: a clinical study[J]. *Shock*, 2015,43(3):222-227. DOI: 10.1097/SHK.0000000000000294.

(收稿日期:2021-10-06)

## 广告目次

深圳市源兴医药股份有限公司 .....	插页 1
上海铠唏尔医疗器械贸易有限公司 .....	插页 2
南海朗肽制药有限公司 .....	对中文目次 1
江西省科星生物工程有限公司 .....	对中文目次 2
上海腾瑞制药股份有限公司 .....	对英文目次 1
美纳里尼(中国)投资有限公司 .....	插页 3
保赫曼(上海)贸易有限公司 .....	插页 4
浙江医学科技开发有限公司 .....	插页 5
苏州汇涵医用科技发展有限公司 .....	插页 6
苏州爱得科技发展股份有限公司 .....	对正文
珠海亿胜生物制药有限公司 .....	封三
武汉维斯第医用科技股份有限公司 .....	封底