

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2020.08.042

持续脑电双频指数监测在脓毒症相关性脑病患者中的应用价值*

李原超¹ 张若琳² 周彤¹ 曹阳¹ 叶明^{1Δ}

(1 哈尔滨医科大学附属第二医院 黑龙江 哈尔滨 150000; 2 哈尔滨医科大学附属第一医院 黑龙江 哈尔滨 150000)

摘要 目的:探讨持续脑电双频指数监测(Bispectral Index, BIS)用于脓毒症相关性脑病患者诊断及病情评估的临床应用价值。**方法:**选择 2015 年 1 月-2018 年 6 月我院重症加强治疗病房(Intensive Care Unit, ICU)收治的脓毒症患者 90 例,其中 38 例患者出现脓毒症相关性脑病(脑病组),其余 52 例患者为非脓毒症相关性脑病(非脑病组)。所有患者在入住 ICU 后进行 BIS 持续监测 24 h,并比较两组患者的血清降钙素原(procalcitonin, PCT)、S100 β 水平,并分析 BIS 与格拉斯哥昏迷评分(glasgow coma scale, GCS)、APACHE-II 的相关性。**结果:**脑病组患者的血清 PCT、S100 β 水平及急性生理健康与慢性疾病评分(Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II score, APACHE-II)均明显高于非脑病组($P<0.05$),而 BIS 值、GCS 评分均明显低于非脑病组($P<0.05$)。脓毒症相关性脑病患者 BIS 值与 GCS 评分呈正显著相关性($r=0.487, P=0.013$),与 APACHE-II 评分呈明显负相关性($r=-0.682, P=0.027$)。**结论:**采用 BIS 监测脓毒症患者利于相关性脑病的及早诊断,结合检测血清 PCT、S100 β 水平变化可能有助于判断患者的病情严重程度。

关键词:持续脑电双频指数;脓毒症相关性脑病;降钙素原;S100 β 蛋白

中图分类号:R631.1;R741.044 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2020)08-1588-04

Application Value of Continuous Bispectral Index Monitoring for the Patients with Septic Encephalopathy*

LI Yuan-chao¹, ZHANG Ruo-lin², ZHOU Tong¹, CAO Yang¹, YE Ming^{1Δ}

(1 The Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin, Heilongjiang, 150000, China;

2 The First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin, Heilongjiang, 150000, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the clinical value of continuous bispectral index monitoring (BIS) for the diagnosis and evaluation of disease severity of sepsis-related encephalopathy. **Methods:** Ninety-eight patients with sepsis treated in the ICU ward from January 2015 to June 2018 were selected, including 38 patients with sepsis-related encephalopathy (encephalopathy group) and 52 patients with related encephalopathy (Non-encephalopathy group). All the patients underwent continuous BIS monitoring for 24 hours after admission to the ICU, and the serum PCT and S100 β levels of the two groups were compared between and after treatment, the correlation between BIS and Glasgow Coma Scale (GCS) and APACHE-II were also analyzed. **Results:** The levels of PCT and S100 β in serum and the acute physiology and chronic health evaluation II score (APACHE-II) in patients with encephalopathy group were significantly higher than those in the non-encephalopathy group ($P<0.05$). The BIS and GCS scores in the encephalopathy group were significantly lower than those in the non-encephalopathy group ($P<0.05$). The BIS value of the patients with sepsis encephalopathy was positively correlated with the GCS score ($r=0.487, P=0.013$); the BIS value was negatively correlated with the APACHE-II score. ($r=-0.682, P=0.027$). **Conclusion:** BIS monitoring is helpful for the early diagnosis of sepsis-related encephalopathy. Combined with the detection of serum PCT and S100 β levels may be helpful to evaluate the disease severity.

Key words: Persistent bispectral index; Sepsis-related encephalopathy; Procalcitonin; S100 β

Chinese Library Classification(CLC): R631.1; R741.044 **Document code:** A

Article ID:1673-6273(2020)08-1588-04

前言

脓毒症相关性脑病是由脓毒症引起的中枢神经系统功能障碍,临床表现主要为意识障碍、认知错乱等^[1]。脓毒症相关性脑病患者出院时往往仍存在出现记忆力缺失、认知障碍等并发症,预后较差,严重影响患者的生活质量^[2]。研究显示脓毒症相

关性脑病的发病率为 9%~71%,死亡率甚至达 50%左右^[3],脓毒症相关性脑病的严重程度与其死亡率呈正相关^[4]。

目前,脓毒症相关性脑病尚未有特异性指标或症状,且大多脓毒症患者重症加强治疗病房(Intensive Care Unit, ICU)一般处于镇静状态,无法准确评估其临床表现,因此临床诊断误诊、漏诊率较高^[5,6]。有研究曾探索使用脑电图(Electroen-

* 基金项目:黑龙江省博士后基金项目(LBH-Z18219)

作者简介:李原超(1989-),硕士,住院医师,主要研究方向:神经系统重症疾病的诊治, E-mail:1152111@126.com

Δ 通讯作者:叶明(1976-),博士,副主任医师,主要研究方向:急性肾损伤, E-mail:yymm1976@sina.com

(收稿日期:2019-07-27 接受日期:2019-08-23)

cephalogram, EEG)监测患者脑损伤程度,但是由于 EEG 监测设备复杂,环境要求高,不适合常规的 ICU 监测。近年来,国内外学者开始探索使用脑电双频指数(Bispectral Index, BIS)评估诊断神经系统疾病,能够有效反映大脑皮层的功能状态,并且具有抗干扰性能,但是其对于脓毒症相关性脑病的临床应用价值并不完全明确^[7]。本研究将主要探讨了 BIS 对脓毒症相关性脑病患者的应用价值,结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

将 2015 年 1 月-2018 年 6 月在我院 ICU 病房住院治疗的脓毒症患者 90 例作为研究对象。纳入标准:①符合美国重症监护医学学会修订的脓毒症诊断标准;②年龄 ≥ 18 周岁。排除标准:①严重心、肝、肾功能不全;②合并严重血糖异常;③合并颅内器质性病变;④合并中枢神经系统感染;⑤因镇静性药物影响意识。脓毒症相关性脑病诊断标准:因脓毒症导致患者注意力、定向力及记忆力改变可被诊断为脓毒症相关性脑病,排除因中枢神经系统疾病、中毒、精神疾病等因素导致的中枢神经系统症状改变。将所有入组患者根据是否出现相关性脑病分为脑病组和非脑病组。脑病组共有 38 例患者,包括男 21 例,女 17 例;平均年龄(48.63 ± 12.36)岁;非脑病组共有 52 例患者,包括男 32 例,女 20 例;平均年龄(49.12 ± 11.95)岁。

1.2 研究方法

患者入院后,统计收集所有患者的性别、年龄、原发疾病、体温、心率等一般资料。患者在进入 ICU 病房后按照脓毒症标

准治疗流程进行治疗,同时 BIS 持续监测,并对患者进行格拉斯哥昏迷评分(glasgow coma scale, GCS)和急性生理健康与慢性疾病评分(Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II score, APACHE-II),同时抽取患者清晨静脉血,检验患者血清降钙素原(procalcitonin, PCT)及 S100 β 蛋白的水平。

1.3 观察指标及评价方法

1.3.1 BIS 水平 采用德国 PHILIPS 公司生产的 PHILIPS Intelli Vue MP40 多功能监护仪对患者进行持续 BIS 监测,当患者的信号质量指数 (signal quality index, SQI) $>80\%$ 时开始对患者 BIS 监测数据进行连续记录 24h,并取平均值作为监测结果。

1.3.2 GCS 及 APACHE-II 评分 根据患者的睁眼反应、肢体运动及语言反应三部分进行 GCS 评分;根据患者年龄、急性及慢性生理评分 3 部分进行 APACHE-II 评分。

1.3.3 实验室检测方法 取患者清晨静脉血 5 mL,采用胶体金法检测患者 PCT 水平,采用酶联免疫吸附法检测 S100 β 的水平,实验操作严格按照试剂盒说明进行。

1.4 统计学方法

实验数据采用 SPSS21.0 进行统计学处理,计数资料用[n(%)]表示,组间比较采用 χ^2 检验;计量结果用均数 $\pm$ 标准差表示,组间比较采用 t 检验,以 $P<0.05$ 时表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者一般资料的比较

两组患者性别、年龄等一般资料比较均无明显统计学差异 ($P>0.05$),如表 1。

表 1 两组患者一般资料的比较

Table 1 Comparison of the general data between two groups of patients

Data	Encephalopathy group(n=38)	Non encephalopathy group (n=52)	χ^2/t	P
Gender (male/female)	21/17	32/20	0.357	0.550
Age	48.63 ± 12.36	49.12 ± 11.95	0.189	0.425
Primary disease(case)				
Respiratory tract infection	12	17		
Urinary tract infection	10	14		
Gastrointestinal tract infection	9	13	0.149	0.985
Skin tissue infection	7	8		
Temperature($^{\circ}\text{C}$)	36.84 ± 1.34	36.41 ± 1.36	1.491	0.070
Systolic pressure(mmHg)	119.84 ± 20.34	121.21 ± 21.46	0.306	0.380
Diastolic pressure(mmHg)	74.96 ± 13.87	72.74 ± 12.94	0.780	0.219

2.2 两组患者血清 PCT 和 S100 β 水平的比较

脑病组患者的血清 PCT 及 S100 β 水平明显高于非脑病组患者($P<0.05$),如表 2。

2.3 两组患者 BIS 值、GCS 及 APACHE-II 评分的比较

脑病组患者的 BIS 值、GCS 评分均明显低于非脑病组 ($P<0.05$),APACHE-II 评分明显高于非脑病组患者 ($P>0.05$),如表 3。

2.4 脓毒症相关性脑病患者 BIS 值与 GCS 评分、APACHE-II

评分的相关性分析

脓毒症相关性脑病患者 BIS 值与 GCS 评分呈显著正相关性 ($r=0.487, P=0.013$),与 APACHE-II 评分呈显著负相关性 ($r=-0.682, P=0.027$)。

3 讨论

脓毒症相关性脑病是脓毒症患者常见的并发症,严重危及患者的生命健康,死亡率高^[8]。目前,脓毒症相关性脑病的发病

表 2 两组患者血清 PCT 和 S100 β 水平的比较($\mu\text{g/L}$, $\bar{x}\pm s$)Table 2 Comparison of the serum PCT and S100 beta levels between two groups($\mu\text{g/L}$, $\bar{x}\pm s$)

Group	Case	PCT	S100 β
Encephalopathy group	38	8.61 $\pm$ 3.12	0.84 $\pm$ 0.26
Non encephalopathy group	52	4.83 $\pm$ 2.44	0.19 $\pm$ 0.08
t		6.449	16.991
P		0.000	0.000

表 3 两组患者 BIS 值、GCS 及 APACHE-II 评分的比较($\bar{x}\pm s$)Table 3 Comparison of the BIS value, GCS and APACHE-II score between the two groups ($\bar{x}\pm s$)

Group	Case	BIS	GCS	APACHE-II
Encephalopathy group	38	58.24 $\pm$ 6.58	9.62 $\pm$ 2.53	24.12 $\pm$ 6.19
Non ncephalopathygroup	52	74.89 $\pm$ 9.63	13.48 $\pm$ 3.84	17.56 $\pm$ 4.27
t		9.198	5.396	5.951
P		0.000	0.000	0.000

机制及诱因尚不明确,研究表明可能与神经炎症介质、血脑屏障功能障碍、神经传递改变、脑微循环障碍、线粒体功能失调及凋亡有关。

Sui 等的研究表明白细胞介素 -1 β 可通过激活脓毒症小鼠模型的 1 型白细胞介素 -1 受体,导致海马损伤,引起脓毒症相关性脑病,而白藜芦醇可通过激活去乙酰化酶 1 的活化,抑制炎症蛋白去乙酰化,改善脓毒症小鼠模型的学习能力及记忆力^[9]。Catalão 等的实验则证实他汀类药物可通过其抗炎抗氧化应激作用降低小鼠血浆白细胞介素 -6、白细胞介素 -1 β 、一氧化氮的水平,从而起到神经保护作用^[10]。这些实验均证实神经炎症介质及神经炎症反应与脓毒症相关性脑病密切相关。Deng 等通过给予脓毒症小鼠模型脑室内注射神经珠蛋白引起神经珠蛋白过表达减轻脑损伤,证实凋亡参与脓毒症相关性脑病的发病机制^[11]。国外的脓毒症动物模型实验结果显示其大脑内存在早期的线粒体功能障碍,三磷酸腺苷合成减少,诱发线粒体凋亡途径,导致神经元死亡。Wu 等通过实验证明了这一观点,应用线粒体靶向肽 SS-31 治疗脓毒症相关性脑病小鼠模型,可显著降低其死亡率^[12],证明线粒体功能失调也是脓毒症相关性脑病的发病机制之一。还有部分研究提示脓毒症脑血管舒缩功能障碍进一步引起脑微循环障碍,是脓毒症相关性脑病的发病机制之一。Sharawy 等的研究证实脓毒症时氧化应激产生超氧化物与被各种细胞因子及内毒素激活一氧化氮合成酶诱导型同工酶产生的大量一氧化氮相互作用,形成过氧硝酸盐,通过血管内皮功能障碍及蛋白渗漏引起脓毒症微循环障碍,导致脓毒症相关性脑病的发生^[13]。脓毒症会引起神经递质表达的改变从而引起相关性脑病,动物实验表明色氨酸代谢障碍可能导致脓毒症相关性脑病小鼠模型的认知功能障碍^[14]。脓毒症患者血脑屏障常遭破坏,考虑可能通过环氧合酶途径、细胞黏附及白细胞迁移及基质金属蛋白酶途径等,血脑屏障被破坏后使神经介质、细胞因子等神经毒性因子更容易通过,最终导致脓毒症相关性脑病的形成^[15]。

由于发病机制尚未完全明确,脓毒症相关性脑病的诊断标

准也相对模糊,往往导致患者错过最佳诊断治疗机会,影响患者的预后^[16]。目前,脓毒症相关性脑病主要采用排除性诊断,例如 GCS 评分、生化指标检测等,如在炎症介质损伤神经的过程中,机体会合成并释放大量 S100 β 蛋白入血液,使得血清中 S100 β 水平显著升高,成为特异性脑损伤生物标志物^[17],通过检测 S100 β 水平可以对脑损伤程度及预后进行有效评估^[18]。但是这些方法都存在一定的弊端。例如,GCS 评分受医生的主观影响较大,且不能连续性对患者病情进行监测,无法发现患者病情的迅速恶化^[19];而临床检测生化指标虽然敏感性较好,但是不能对脓毒症相关性脑病进行早期诊断^[20];且由于患者病情危重不易搬动,影像学应用难度较大。因此,探索一种适合 ICU 病房使用的能够有效诊断脓毒症相关性脑病的方法对于脓毒症患者的临床治疗及预后判断极为重要。

神经电生理技术早已应用于脓毒症相关性脑病等急性脑损伤疾病的诊断及对预后的评估,具有便捷、无创及床旁可操作性等优点,在外出检查风险较高的 ICU 得到广泛应用。脓毒症相关性脑病患者的脑电图大都存在背景活动减慢等背景异常、三相波和周期性癫痫样节律改变等周期和节律改变、癫痫样活动甚至癫痫持续状态^[21-23]。

BIS 是一种通过脑电图的频率及功率进行混合处理后用数字表示的临床评估患者意识状态及镇静深度的有效方法,数值大小与患者的清醒或镇静程度呈相关性^[24]。正是由于 BIS 所反应的原始的脑电信息,其可以有效的反映大脑皮层的功能状态,因此广泛应用于手术麻醉监护方面。近年来,随着 BIS 作用的不断被挖掘,其在神经系统疾病方面的应用日益广泛。夏婧等^[25]分析在 BIS 监测一定范围内麻醉能够对神经系统细胞代谢产生最小的影响;陈秀梅等^[26]指出早期 BIS 监测可以有效的准确评估脑损伤患者的神经系统功能转归情况。但是,在脓毒症相关性脑病的诊断及预后判断方面,BIS 的相关研究还较少。

本研究结果显示脑病组患者的 BIS 值、GCS 评分均明显低于非脑病组,APACHE-II 评分明显高于非脑病组患者,既往研究早已证实,脓毒症相关性脑病的严重程度及预后

与 APACHE II 评分是相关的^[27,28]。且 BIS 值与 GCS 评分呈正相关性^[29],提示 BIS 值越低,脑损伤程度越轻;而 BIS 值与 APACHE-II 评分呈负相关性,提示 BIS 越低,患者的脑损伤程度越严重。而且 BIS 可以持续监测,这更有利于随时掌握患者病情变化,采取针对性治疗措施。血清 PCT、S100 β 水平是反映脑损伤严重程度的常用指标^[30],本研究结果显示脑病组患者的血清 PCT、S100 β 水平均明显高于非脑病组,提示在 BIS 监测脓毒症相关性脑病的同时,联合检测患者的 PCT、S100 β 水平更有利于对患者病情严重程度的判断。

综上所述,采用 BIS 监测利于脓毒症相关性脑病的诊断和预后判断,结合患者血清 PCT、S100 β 水平变化能够利于评估患者的病情严重程度,对患者的临床治疗具有重要意义。但是本研究的样本量较小,采集数据有效,BIS 对脓毒症相关性脑病的诊断、评估价值还需更大样本量的持续研究。

参考文献(References)

- [1] Dal-Pizzol F, Tomasi CD, Ritter C. Septic encephalopathy: does inflammation drive the brain crazy?[J]. Rev Bras Psiquiatr, 2014, 36(3): 251-258
- [2] Johan Schiettecatte, Lin Shi, Said Hachimi-Idrissi, 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[J]. Critical Care Medicine, 2006, (7)
- [3] Tauber SC, Eiffert H, Brück W, et al. Septic encephalopathy and septic encephalitis[J]. Expert Rev Anti Infect Ther, 2017, 15(2): 121-132
- [4] 李龙艳,袁世尧,尚游. 脓毒症相关性脑病的研究进展[J].中华危重病急救医学, 2014, (10): 766-768
- [5] 李德渊,王杨. 脓毒症相关性脑病的诊断与治疗[J].中华实用儿科临床杂志, 2017, 32(6): 404-408
- [6] Ebersoldt M, Sharshar T, Annane D. Sepsis associated delirium[J]. Intensive Care Med, 2007, 33(6): 941-950
- [7] 李项瑞,阴弯弯,黄怡,等. 脓毒症相关性脑病诊断及病理生理机制研究进展[J].国际麻醉学与复苏杂志, 2017, 38(4): 360-373
- [8] 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
- [9] Sui DM, Xie Q, Yi WJ, et al. Resveratrol Protects against Sepsis-Associated Encephalopathy and Inhibits the NLRP3/IL-1 β Axis in Microglia[J]. Mediators of inflammation, 2016, 2016: 1045657
- [10] Carlos Henrique Rocha Catalão, Nilton Nascimento Santos-Júnior, Luís Henrique Angenendt da Costa, et al. Brain Oxidative Stress During Experimental Sepsis Is Attenuated by Simvastatin Administration[J]. Molecular Neurobiology, 2016, 54(9): 7008-7018
- [11] Deng S, Ai Y, Gong H, et al. Neuroglobin Protects Rats from Sepsis-Associated Encephalopathy via a PI3K/Akt/Bax-Dependent Mechanism[J]. Journal of Molecular Neuroscience, 2017
- [12] Mitochondria-Targeted Peptide Reverses Mitochondrial Dysfunction and Cognitive Deficits in Sepsis-Associated Encephalopathy [J]. Molecular Neurobiology, 2015, 52(1): 783-791
- [13] Sharawy N, Lehmann C. New directions for sepsis and septic shock research[J]. Journal of Surgical Research, 2015, 194(2): 520-527
- [14] Gao R, Kan M Q, Wang S G, et al. Disrupted Tryptophan Metabolism Induced Cognitive Impairment in a Mouse Model of Sepsis-associated Encephalopathy[J]. Inflammation, 2016, 39(2): 550-560
- [15] Atallah A, Mhaouty-Kodja S, Grange-Messent, et al. Chronic depletion of gonadal testosterone leads to blood-brain barrier dysfunction and inflammation in male mice [J]. Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism, 2016: 0271678X1668396
- [16] 陈惠瑶,李杏崧,莫韶妹,等. BIS 监测在 ICU 脓毒症休克患者的效果观察[J].现代医院, 2018, 18(1): 140-142
- [17] Guo S, Wang G, Wu T, et al. Solid dispersion of berberine hydrochlorid and Eudragit? S100: Formulation, physicochemical characterization and cytotoxicity evaluation [J]. Journal of Drug Delivery Science and Technology, 2017: S1773224716304956
- [18] Horiguchi K, Fujiwara K, Tsukada T, et al. Expression of S100 β -protein-positive cells of postnatal developing rat anterior pituitary gland[J]. Cell and Tissue Research, 2016, 363(2): 513-524
- [19] 赵丽妹,张莉,杨光虎. 持续脑电双频指数监测在脓毒症脑病患者中的应用价值[J].中国现代医学杂志, 2016, 26(6): 123-126
- [20] 徐俊龙,潘柳华,何许伟,等. 持续脑电图监测对严重脓毒症患者神经功能预后判断的价值[J]. 浙江医学, 2017, 39(9): 743-746
- [21] Polito A, Eischwald F, Maho AL, et al. Pattern of brain injury in the acute setting of human septic shock[J]. Crit Care, 2013, 17(5): R204
- [22] Sutter R, Stevens RD, Kaplan PW. Clinical and imaging correlates of EEG patterns in hospitalized patients with encephalopathy [J]. J Neurol, 2013, 260(4): 1087-1098
- [23] Schramm P, Klein KU, Falkenberg L, et al. Impaired cerebrovascular autoregulation in patients with severe sepsis and sepsis-associated delirium[J]. Crit Care, 2012, 16(5): R181
- [24] 王翠,王迪芬. 脑电双频指数对判断急性脑损伤昏迷患者预后的价值[J].贵阳医学院学报, 2015, 40(7): 727-729
- [25] 夏婧,胡伟,张玮,等. BIS 闭环靶控镇静对颅脑创伤患者脑细胞代谢生化指标的影响[J]. 中国急救医学, 2015, 25(5): 433-436
- [26] 陈秀梅,雷燕妮,史中华,等. 脑电双频指数预测脑损伤患者神经系统功能转归的应用[J]. 北京医学, 2011, 33(5): 380-382
- [27] Yao P, Chen Y, Li Y, et al. Hippocampal neuronal ferroptosis involved in cognitive dysfunction in rats with sepsis-related encephalopathy through the Nrf2/GPX4 signaling pathway [J]. Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue, 2019, 31(11): 1389-1394
- [28] Taylor SL, Morgan DL, Denson 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
- [29] Paul DB, Umamaheswara Rao GS. Correlation of Bispectral Index with Glasgow Coma Score in mild and moderate head injuries [J]. J Clin Monit Comput, 2006, 20(6): 399-404
- [30] 张颖. 脑电双频谱指数对急性严重脑损伤患者的预后分析[J].中国现代医学杂志, 2017, 27(29): 85-89