专家述评



[专家简介] 姚咏明，解放军总医院医学创新研究部某中心主任，教授、研究员，博士生导师。长期从事战(创、烧)伤休克、脓毒症和多器官衰竭发病机制及诊治的转化研究。担任国际休克学会前任主席、第十届世界休克与脓毒症大会主席等。国家杰出青年科学基金获得者，主持国家及省部级科研课题41项，发表SCI论文263篇，授权国家发明专利15件。获国际学术奖3项、国家科技进步一等奖/创新团队奖2项，二等奖4项，省部级科技进步一等奖7项。荣获国际Schlag纪念奖(唯一获此殊荣的亚洲学者)、求是杰出青年奖、中国青年科技奖、全国优秀科技工作者等。

脓毒症相关性脑病临床治疗进展及新策略

刘 辉[1]，童 森[2]，姚咏明[2]
[1]解放军总医院第一医学中心重症医学科，北京 100853；[2]解放军总医院医学创新研究部，北京 100853

摘要：约50%的脓毒症患者罹患脓毒症相关性脑病(sepsis-associated encephalopathy，SAE)，严重影响患者预后。该病目前缺乏特异性治疗手段，临床干预策略以控制原发病和支持治疗为主，结合镇静镇痛药物减少相关风险因素，如改善谵妄、减轻疼痛、促进脱机拔管、早期活动等。同时，各种与治疗相关的实验研究不断涌现，主要涉及抑制神经炎症损伤、保护血脑屏障、改善神经细胞能量代谢减少凋亡、促进修复等方向。传统中医中药在SAE的实验研究中显示出积极疗效，值得关注。随着研究的不断深入，未来SAE临床救治效果有望提高。

关键词：脓毒症相关性脑病；临床治疗；神经炎症损伤；血脑屏障；脓毒症
中图分类号：R747. 9；R63 **文献标志码：**A **文章编号：**2095-5227(2025)07-0631-07
DOI：10.12435/j.issn.2095-5227.25040803
引用本文：刘辉，童森，姚咏明. 脓毒症相关性脑病临床治疗进展及新策略［J］. 解放军医学院学报，2025，46（7）：631-637.

Advances and novel strategies in treatment of sepsis-associated encephalopathy

LIU Hui[1], TONG Sen[2], YAO Yongming[2]
[1]Department of Intensive Care Unit, the First Medical Center of PLA General Hospital, Beijing 100853, China; [2]Medical Innovation Research Department of PLA General Hospital, Beijing 100853, China
Corresponding author: YAO Yongming. Email: c_ff@sina.com

Abstract: About 50% septic patients develop sepsis-associated encephalopathy (SAE), which may lead to worse prognosis. Therapeutic options with satisfactory specificity are still lacking. The major treatment is based on the management of protopathy, combined with the handling of relevant complications or medical practices, such as delirium, pain, mechanical ventilation weaning, and early movement. Recently, many experiments focusing on the therapeutic pharmacy are performed to target neuroinflammation, protection of blood brain barrier, cellular energy metabolism, necrosis, and neural restoration. Notably, traditional Chinese medicine shows therapeutic effects in SAE trials. As rapid advancement in new medical techniques, the clinical treatment for SAE is expected to be improved in the future.

Keywords: sepsis-associated encephalopathy; clinical therapy; neuroinflammation injury; blood brain barrier; sepsis
Cited as: Liu H, Tong S, Yao YM. Advances and novel strategies in treatment of sepsis-associated encephalopathy［J］. Acad J Chin PLA Med Sch, 2025, 46（7）: 631-637.

收稿日期：2025-06-03
基金项目：国家重点研发计划项目(2022YFA1104600)；国家自然科学基金重点专项(82241062)；北京市自然科学基金项目(7222162)
第一作者：刘辉，博士，副主任医师。Email: m13366223706@163.com
通信作者：姚咏明，博士，研究员。Email: c_ff@sina.com

脓毒症相关性脑病(sepsis-associated encephalopathy，SAE)是脓毒症患者最常见的神经系统并发症，以弥漫性脑功能障碍为特征，表现为谵妄、昏迷、认知障碍及长期神经后遗症，显著增加患者病死率[1]。其脑部病理改变包括脑出血、脑缺血、多灶性坏死性白质脑病、微小脓肿和神经元凋亡等改变。SAE的发病机制复杂，与神经炎症、脑灌注障碍、血脑屏障(blood-brain barrier，BBB)和神经传递功能紊乱密切相关[2]。感染及休克可导致脑灌注障碍，激活以胶质细胞活化为特点的神经免疫炎症损伤，诱发铁死亡、自噬、胞吐作用和全细胞凋亡等信号通路活化；神经递质紊乱，伴随血脑屏障完整性破坏及炎症因子侵入、神经细胞能量代谢障碍等多种病理过程[3]。尽管脓毒症整体病死率因早期液体复苏、抗菌药物治疗和生命支持技术的进步有所下降，但目前无特异性治疗手段，临床以原发病处理和支持治疗为主。近年来针对SAE发病机制探讨不同治疗策略的研究大量涌现，值得关注。本文就SAE临床治疗进展进行详细阐述，剖析现有研究的进展与局限性，为临床实践和进一步研究提供参考和思路。

1　控制原发病及高危因素仍是临床治疗主要手段

1.1　治疗原发病

患者原发病情严重程度与SAE发生密切相关。有研究报道[4]，入住重症监护病房时较高的急性生理及慢性健康状况评分Ⅱ(acute physiological and chronic health evaluation，APACHE Ⅱ)与较高的SAE发生风险显著相关(*OR*=1.239，95% *CI*：1.144～1.341，*P*＜0.001)，与非SAE组相比，SAE组APACHE Ⅱ评分显著增加，并且与SAE病死率上升相关(*OR*=1.178，95% *CI*：1.063～1.305，*P*＜0.01)。同样，入住ICU时序贯器官功能衰竭(sequential organ failure assessment，SOFA)评分较高的患者发生SAE的风险显著升高[5]。积极控制原发病、改善患者病情有利于减少SAE的发生风险。

感染是脓毒症的根本原因，积极控制感染源是治疗SAE的关键[6]。研究证实，早期使用广谱抗菌药物可显著降低SAE的发生率和严重程度。2021年拯救脓毒症运动指南强调，疑似脓毒症患者需在1 h内启动广谱抗生素治疗，每延迟1 h，病死率增加9%～10%[7]。据报道，早期经验性抗生素治疗可减少病原微生物负荷，降低全身炎症反应对中枢神经系统的继发影响(如细胞因子风暴和神经炎症)[8]。需要注意的是，脓毒性休克患者脑血流量的持续减少会造成脑血流自我调节受损，增加谵妄的发作风险，与语言和记忆力下降高度相关。而纠正休克状态，维持有效循环血容量和平均动脉压≥65 mmHg (1 mmHg=0.133 kPa)，可恢复脑灌注压，增加脑血流量，改善脑组织缺氧和能量代谢障碍。有资料显示，早期液体复苏和血管活性药物可显著改善脑灌注，降低SAE的发生率[9]。此外，纠正休克状态能减轻全身炎症反应，保护血脑屏障的完整性，降低炎症因子对中枢神经系统的损害。

1.2　控制高危因素

许多因素均可影响危重患者脑损伤及功能障碍的发生，包括疼痛、长时间机械通气、从昏迷中苏醒、焦虑、静卧制动、代谢紊乱等。因此，及时控制高危因素，有助于降低SAE的发生风险[10]。

持续疼痛刺激诱导下丘脑-垂体-肾上腺轴的激活和应激反应，引起颅内神经炎症活化从而影响神经细胞功能。危重患者可能面对多种疼痛因素，如手术、组织感染坏死、有创侵入操作等，均能够加重患者的脑功能障碍[11]。因此，应该常规评估ICU患者疼痛状况，进行准确的疼痛控制。另外，正压通气可能影响脑灌注以及脑静脉回流，引发多个脑域的急性炎症和细胞凋亡。有创机械通气是导致危重患者脑功能损伤的重要原因，高达80%的机械通气患者可发生急性脑功能障碍[12]。在一项针对院外心脏骤停患者的回顾性观察性研究中，入院后前48 h内较低的呼吸机潮气量设置(＜8 mL/kg)与患者出院时脑功能改善呈显著正相关。而另一项系统评价结果表明，机械通气持续时间延长与谵妄发生率升高有关。而谵妄是神经认知障碍的重要表现，多达1/3机械通气幸存者在出院1年后仍存在神经认知功能异常[13]。因此，对于机械通气患者，应积极进行脱机锻炼，尽早拔除气管插管结束正压通气。

危重患者由于心理状态受到严重影响，进而促使SAE发生。已证实，缓解患者焦虑、恐惧及压抑的心理状态有助于维护正常脑功能。对于此类患者，应积极进行正向引导，调节压抑的精神状态，减少可能加重脑功能障碍的风险因素[14]；同时，可考虑结合非药物治疗方法，包括加强昼夜节律、改善规律睡眠促进神经功能修复、早期

活动、物理康复治疗、心理鼓励、音乐疗法等。亦可创造条件让家庭成员与患者进行沟通交流，增加家庭成员床旁或视频陪伴，减轻其ICU相关的心理和情绪压力。一项系统评价和Meta分析提示，此类干预措施能缩短患者ICU住院时间，并减少危重患者ICU出院时的认知缺陷；多项脑损伤研究证实，家庭参与对于患者认知康复具有显著意义，是未来重要治疗方向[15]。此外，应鼓励患者进行早期活动和锻炼。早期活动包括一系列活动，从被动活动范围到在帮助下逐步行走。其在危重症管理中安全可行，可减少谵妄时间、机械通气持续时间、ICU住院时间和总住院时间。危重患者住院期间的早期活动与出院后脑功能恢复状态显著相关，早期物理锻炼可促进神经认知功能维护及康复[16]。

1.3 药物治疗

谵妄是SAE重要的临床表现，可以通过谵妄的临床评估间接判断临床用药对于SAE的影响。目前针对谵妄使用较多的药物是右美托咪定，其通过抑制神经元凋亡和减少脓毒症相关炎症反应发挥神经保护效应，从而缩短呼吸机的使用时间并降低短期病死率。右美托咪定是一种选择性α2肾上腺素受体激动剂，除了对抗焦虑和镇静作用外，还能促进睡眠-觉醒周期调节。在两项双盲、随机对照临床试验中发现，与使用咪达唑仑镇静的患者比较，使用右美托咪定进行镇静的患者发生脑功能障碍风险降低了23%；与劳拉西泮镇静组比较，右美托咪定治疗组无昏迷和无谵妄的时间增加了2倍。另一项开放标签、随机对照试验将右美托咪定与常规措施作为机械通气患者首选治疗方法进行比较，同样发现右美托咪定组无昏迷和无谵妄时间更长。然而，两组间90 d病死率无统计学差异。最近一项Cochrane分析证实，右美托咪定可缩短谵妄、机械通气和ICU住院时间。但没有证据表明无昏迷或无谵妄时间、长期认知障碍或病死率存在差异。可以明确的是，当SAE患者需要镇静时，右美托咪定优于苯二氮卓类药物[15]。此外，低剂量地塞米松显示出针对SAE的治疗效果。有研究比较了低剂量与高剂量地塞米松的疗效，发现低剂量治疗组白细胞介素10(interleukin-10，IL-10)水平显著升高，而肿瘤坏死因子α(tumor necrosis factor，TNF-α)水平及血液细菌负荷显著降低。高剂量地塞米松导致严重的皮质损伤，脑水肿没有改善，并通过激活胱天蛋白酶(Caspase)-3导致神经元结构紊乱。在胆道闭锁并发SAE的患儿中，地塞米松能够减轻感染严重程度并改善中枢神经系统功能[17]。

他汀类降脂药物可通过促进胆固醇代谢等机制保护神经系统功能，减缓神经退行性病变[18]。如术前他汀类药物与接受心脏手术老年患者术后谵妄风险降低有关，他汀类药物对ICU谵妄发展具有保护作用。然而，一项前瞻性随机对照试验比较了瑞舒伐他汀与安慰剂治疗急性呼吸窘迫综合征，发现瑞舒伐他汀组谵妄发生率或总体长期认知障碍没有显著改善[19]。氯胺酮是一种静脉注射的N-甲基-D-天冬氨酸受体拮抗剂，具有麻醉、镇痛、抗抑郁和抗炎特性。术中应用氯胺酮可显著降低术后IL-6浓度以及术后阿片类药物的需求。有资料证实，诱导期间给予氯胺酮与心脏手术后认知功能障碍改善相关，氯胺酮组C反应蛋白水平亦显著降低(中位数：7.9 mg/dL *vs* 11.6 mg/dL，$P<0.01$)。然而，一项多中心随机对照试验共纳入183例患者，未发现氯胺酮与安慰剂对术后谵妄发生率的影响存在统计学差异。另外，氯胺酮组幻觉和噩梦发生率却有所增加[20]。其他抗精神病类药物(包括喹硫平、利培酮、氟哌啶醇等)并不能降低ICU谵妄的风险，也没有改善与急性脑衰竭状态相关的并发症及预后。

迄今为止，尚无明确证据显示某种药物能够有效治疗脑功能障碍。没有药物在严格的随机对照临床研究中显示出针对脓毒性脑功能障碍的肯定疗效，这可能与患者的异质性及脑功能复杂性有关。美国危重病学会指南不建议常规使用右美托咪定、他汀类药物、氯胺酮、氟哌啶醇或非典型抗精神病药来预防危重成人患者的脑功能障碍[21]。

2 SAE治疗新策略

SAE的发生机制包括神经炎症、BBB破坏、线粒体功能障碍、氧化应激及细胞凋亡等病理过程。近年来，针对SAE重要发病环节进行干预的实验研究不断出现，可能推动其临床治疗策略的发展。

2.1 抑制神经炎症反应

中枢神经炎症损伤是SAE的基本病理生理过程，因此调控神经炎症级联反应是治疗SAE的重要研究方向。许多资料提示，天然抗炎化合物-多种植物提取物展现出对抗SAE炎症反应的潜力。

如牡荆素(Vitexin)通过下调Toll样受体4/髓样分化因子/核因子κB(TLR4/MyD88/NF-κB)信号降低海马区IL-6、TNF-α水平，改善盲肠结扎穿孔(cecal ligation and puncture，CLP)脓毒症小鼠的生存率和神经功能[22]。丹皮酚(Paeonol)能够有效调控核因子红细胞2相关因子2(Nrf2)/HO-1通路，减轻脂多糖(lipopolysaccharide，LPS)诱发神经炎症和抑郁样行为[23]。针对IL-6信号转导环节，选择性抑制剂可显著降低海马区炎症细胞因子水平，改善CLP模型小鼠的认知功能，其机制与抑制白细胞介素6/糖蛋白130/信号转导及转录激活因子3 (IL-6/gp130/STAT3)通路及减少氧化应激相关。此外，IL-17A经由神经元氧化应激和凋亡加剧SAE，抗IL-17A单抗(如Secukinumab)则通过抑制白细胞介素17受体A/丝氨酸和苏氨酸激酶AKT/细胞外调节蛋白激酶1/2(IL-17RA/AKT/ERK1/2)信号轴减轻认知障碍。值得一提的是，以小胶质细胞为核心的神经炎症反应治疗策略日益受到关注。小胶质细胞作为脑内固有免疫细胞，在中枢神经炎症反应中具有重要地位，其M1/M2表型失衡是SAE神经炎症持续的关键所在。据报道，SAE模型中M1型(促炎)小胶质细胞过度激活，释放一氧化氮、IL-1β等炎性介质，而M2型(抗炎)功能受抑。天然化合物如天麻素(Gastrodin)通过抑制核因子κB/核苷酸结合寡聚化结构域样受体含Pyrin结构域蛋白3(NF-κB/NLRP3)通路促进小胶质细胞向M2型极化，减少神经元凋亡，改善认知功能[24]。此外，间充质干细胞条件培养基通过分泌肿瘤坏死因子α刺激基因/诱导蛋白-6(tumor necrosis factor alpha stimulated gene/inducible protein 6，TSG-6)等抗炎因子调节小胶质细胞表型，减轻焦虑样行为[25]。

2.2　保护血脑屏障

值得指出的是，维护BBB完整性以及抑制免疫细胞向脑内浸润也是减轻中枢神经炎症反应的重要策略。BBB破坏是外周炎症细胞及细胞因子侵入中枢神经系统的必要条件，血管内皮生长因子A及其受体2过度激活是参与BBB渗漏进程的重要环节，下调其信号(如使用酪氨酸激酶抑制剂)能够减少辅助性T细胞17(T helper cell 17，Th17)细胞浸润，改善CLP小鼠认知功能[26]。同样，葛根素(Puerarin)上调紧密连接蛋白(Claudin-5、ZO-1)表达，进而减轻BBB损害，其机制与抑制基质金属蛋白酶9活性有关[27]。在免疫细胞迁移阻断方面，Th17细胞通过分泌IL-17A和CC基序趋化因子配体20(CC motif chemokine ligand 20，CCL20)促进中性粒细胞浸润中枢神经系统，加剧神经炎症。靶向抑制Th17分化关键因子视黄酸受体相关孤儿受体(RORγt)或阻断CC基序趋化因子配体20/CC基序趋化因子受体6(CCL20/CCR6)轴可能成为SAE治疗新方向[26]。除此之外，抑制中性粒细胞胞外陷阱(neutrophil extracellular traps，NETs)形成或使用抗整合素抗体减轻免疫细胞跨BBB迁移，在实验模型中显示出保护效应[28]。

2.3　调控细胞凋亡、铁死亡、能量代谢

针对神经细胞凋亡、坏死性凋亡、铁死亡与能量代谢等进行调控是目前重要的发展方向[29]。许多资料提示，髓样分化因子2(myeloid differentiation protein-2，MD2)作为TLR4共受体，可同时激活Caspase-8(凋亡)和受体相互作用蛋白激酶1/受体相互作用蛋白激酶3/混合谱系激酶样结构域(RIPK1/RIPK3/MLKL，与坏死性凋亡相关)通路。抑制MD2显著减少海马神经元丢失，缓解抑郁样行为。此外，Gasdermin蛋白D (Gasdermin D，GSDMD)介导的焦亡(Pyroptosis)通过释放IL-1β和诱导膜孔形成加剧神经炎症，发动蛋白相关蛋白1(dynamin-related protein 1，Drp1)抑制剂可防止线粒体分裂和GSDMD激活，为SAE治疗提供新思路[30]。已证实，铁死亡与SAE认知损伤密切相关。其中，Nrf2是参与铁死亡的线粒体相关基因。Nrf2有助于维持线粒体动态稳态、减轻海马体中铁死亡和神经炎症，从而改善SAE小鼠认知功能异常，有望成为治疗SAE的潜在靶点[31]。研究表明，铁螯合剂或谷胱甘肽过氧化物酶4(glutathione peroxidase 4，GPX4)激活剂明显减轻CLP诱发铁死亡，而槲皮素通过核转录因子红系2相关因子2/铁泵蛋白1(Nrf2/FPN1)通路降低细胞内游离铁水平，抑制铁死亡和氧化应激。在改善细胞能量代谢方面，二氯乙酸通过抑制丙酮酸脱氢酶激酶恢复丙酮酸脱氢酶活性，改善线粒体氧化磷酸化，减少神经元凋亡[32]。另据报道，氢气上调过氧化物酶体增殖激活受体α/环磷腺苷效应元件结合蛋白-脑源性神经营养因子(PPARα/CREB-BDNF)信号促进神经营养因子表达，增强抗氧化能力，保护神经细胞活性及功能，其效应在PPARα敲除小鼠中消失，提示PPARα是氢气治疗的关键靶点[33]。

2.4　传统中医中药

需要说明的是，传统中医中药在SAE治疗研究中也显示出积极疗效。中医传统观念认为SAE

属于“神昏”范畴，本病主要病位在心、脑，可与肝、脾、肾相关。多数研究者认为该病主要以实邪致病为主，致病因素包括热毒、痰浊、淤血几个方面，治疗以清热解毒为要义[34]。中成药安宫牛黄丸作为温病三宝之首[35]，味苦性甘凉，具有清热解毒之功，其成分中含有胆汁酸、肽类物质、氨基酸、白蛋白及多种微量元素，这些物质能增加脑血流量、预防血栓形成并改善脑血管微循环。随机对照临床研究显示，在常规治疗基础上给予鼻饲中成药安宫牛黄丸，可显著改善SAE患者的神志状态和凝血功能[36]。还有研究者将80例SAE患者随机分为治疗组和对照组，应用醒脑静注射液治疗7 d，结果显示治疗组的APACHE II评分、格拉斯哥评分、脑电双频指数分值显著改善，而且治疗组的28 d病死率显著低于对照组[37]。此外，涤痰开窍的代表方剂包括苏合香丸、紫雪丹和涤痰醒脑承气汤，均可减轻炎症反应，降低炎症因子水平，改善意识障碍。如运用通窍活血方治疗淤血型SAE，患者的凝血功能得以显著改善，促进大脑血流循环灌注，减轻脑缺血再灌注后神经功能损伤[38]。近年来，随着单成分中药的提取制备技术发展，越来越多的研究证实，中医中的一些单体成分，如黄酮类化合物、萜类化合物和多酚等，可显著影响SAE的进展，是潜在有效候选药物[39]。

2.5 其他治疗

其他潜在治疗措施包括干细胞治疗与加强脑膜淋巴引流。脐带间充质干细胞(mesenchymal stem cells，MSCs)治疗通过旁分泌效应抑制小胶质细胞活化，促进突触可塑性蛋白表达，改善LPS诱导SAE模型认知功能。而且，MSCs培养基上清液富含外泌体和抗炎细胞因子，可避免干细胞移植的存活难题，直接调节神经炎症反应[25]。新近研究发现，脑淋巴引流系统对脑脊液中代谢物清除至关重要[10]。SAE患者常存在脑膜淋巴管功能失调，造成炎性介质清除受阻。实验显示，增强脑膜淋巴引流可减轻老龄小鼠神经炎症和认知障碍，而预先结扎脑膜淋巴管则加重SAE病理进程。提示针对淋巴系统的干预可能改善长期预后[40]。此外，线粒体移植是一种新的治疗策略，通过将健康的线粒体引入受伤细胞来修复细胞损伤。该方法有望保护神经系统损伤相关的大脑功能，如神经退行性疾病、认知障碍等[41-42]。近年来，关于肠道菌群调整对于SAE的影响也有报道。肠脑轴是连接肠道和大脑的双向通信网络，监督消化功能、情绪反应、身体免疫力、大脑发育和整体健康。值得注意的是，SAE中的神经元损伤与肠脑轴关系密切[43]。改善肠道微生态有利于肠-脑轴功能康复[44]，由健康肠道菌群代谢膳食纤维产生的短链脂肪酸能够改善SAE小鼠异常行为、神经元变性和BBB损伤，抑制小胶质细胞过度激活和促炎细胞因子释放[17]。

3 讨论

SAE严重影响危重患者的预后和生存质量，受到高度关注。然而，目前仍缺乏针对SAE的特异性治疗方法，虽然SAE干预药物研究较多，但绝大多数研究处于动物实验阶段，尚未得到临床观察，尤其是Ⅲ、Ⅳ期临床试验的证实，其安全性和有效性还不明确。药物治疗的困境与多种因素有关，一是血脑屏障的存在，可阻挡药物进入脑内发挥作用，致使用药的选择受到较大限制；要达到脑内调节的目的，必须设计特殊的药物形式并考虑适当的给药路径，如改变药物的分子大小或匹配相应的递送系统等，确保药物能够在脑内起效。二是中枢神经系统功能涉及血流、免疫、内环境、离子等多个方面，精准评估才能明确适宜的治疗时机，但对于脑组织而言，难以做到全面而细致的量化评价，有创方法也难以保证理想的监测效果，从而对精准治疗产生不利影响。

目前对于SAE的损伤特征和敏感部位尚缺乏认识，这对其临床治疗方案的提出与优化造成阻碍[45]。尽管实验研究已有关于海马、额叶等特定脑结构损伤的报道，但迄今为止，SAE仍缺少明确的理化诊断标准，当前临床诊断基于临床表现评估以及排他性鉴别诊断。谵妄作为重要临床表现是SAE诊断中关键组成部分，需要指出的是，谵妄和SAE不能等同，更不能互换。SAE被定义为与脓毒症相关的弥漫性脑功能障碍；而谵妄是一种波动性意识障碍，与认知变化或知觉障碍有关，可以由多种医疗状况引起。SAE是谵妄的众多病因之一，但谵妄并非SAE的唯一特征性临床表现，严重SAE甚至可出现昏迷。从病程发展来看，谵妄是SAE较为早期的表现，如果患者出现谵妄，则提示可能发生SAE。临床医师应高度重视，及早进行评估并有力处置，防止SAE进一步恶化和产生严重后果。基于对谵妄的评估和处理，可相应完善针对SAE的非药物管理策略，如及早

拔管、心理疏导、疼痛管理、昼夜节律调整促进睡眠、早期活动等[46]。

高清功能影像检查以及机器学习分析手段快速发展给SAE诊治带来新的契机。目前7T核磁检查设备已开始在临床应用，功能核磁技术可直观反映脑组织结构或脑功能状态以及能量代谢等改变，为“无创活体检查”提供了可能[47]。影像组学利用机器学习的方法对高纬度海量信息数据进行分析，有望明确SAE特征性损伤改变，推动其临床治疗策略的进步与变革[48-49]。

作者贡献 刘辉：主要撰写人，完成相关文献资料整理分析及论文初稿的写作；童森：参与文献资料检索收集，文章证据核对；姚咏明：项目构思者及负责人，指导论文写作。所有作者均阅读并同意最终文本。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突。

参考文献

1 Lu X，Qin MB，Walline JH，et al. Clinical phenotypes of sepsis-associated encephalopathy：a retrospective cohort study［J］. Shock，2023，59（4）：583-590.
2 Zhang JY，Chen SL，Hu XY，et al. The role of the peripheral system dysfunction in the pathogenesis of sepsis-associated encephalopathy［J］. Front Microbiol，2024，15：1337994.
3 Zhou Y，Bai L，Tang WJ，et al. Research progress in the pathogenesis of sepsis-associated encephalopathy［J］. Heliyon，2024，10（12）：e33458.
4 Zhao Q，Xiao JG，Liu XL，et al. The nomogram to predict the occurrence of sepsis-associated encephalopathy in elderly patients in the intensive care units：a retrospective cohort study［J］. Front Neurol，2023，14：1084868.
5 Jin GY，Wang SY，Chen JY，et al. Identification of sepsis-associated encephalopathy risk factors in elderly patients：a retrospective observational cohort study［J］. Turk J Med Sci，2022，52（5）：1513-1522.
6 Fei YH，Hao ZW，Zheng XW，et al. Microbiological and clinical predictors of sepsis-associated encephalopathy in bloodstream infections：a retrospective cohort study［J］. Front Cell Infect Microbiol，2025，15：1548370.
7 Evans L，Rhodes A，Alhazzani W，et al. Surviving sepsis campaign：international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021［J］. Intensive Care Med，2021，47（11）：1181-1247.
8 DeWulf B，Minsart L，Verdonk F，et al. High mobility group box 1（HMGB1）：potential target in sepsis-associated encephalopathy［J］. Cells，2023，12（7）：1088.
9 Peng HY，Liang ZX，Zhang SX，et al. Optimal target mean arterial pressure for patients with sepsis-associated encephalopathy：a retrospective cohort study［J］. BMC Infect Dis，2024，24（1）：902.
10 Hong YX，Chen PL，Gao JQ，et al. Sepsis-associated encephalopathy：From pathophysiology to clinical management［J］. Int Immunopharmacol，2023，124（Pt A）：110800.
11 Selvanathan T，Miller SP. Effects of pain，sedation and analgesia on neonatal brain injury and brain development［J］. Semin Perinatol，2024，48（5）：151928.
12 Ali M，Cascella M. ICU Delirium［M］. Treasure Island（FL）：StatPearls Publishing，2025.
13 Bassi T，Taran S，Girard TD，et al. Ventilator-associated brain injury：a new priority for research in mechanical ventilation［J］. Am J Respir Crit Care Med，2024，209（10）：1186-1188.
14 Hume NE，Zerfas I，Wong A，et al. Clinical impact of the implementation strategies used to apply the 2013 pain，agitation/sedation，delirium or 2018 pain，agitation/sedation，delirium，immobility，sleep disruption guideline recommendations：a systematic review and meta-analysis［J］. Crit Care Med，2024，52（4）：626-636.
15 Mart MF，Williams Roberson S，Salas B，et al. Prevention and management of delirium in the intensive care unit［J］. Semin Respir Crit Care Med，2021，42（1）：112-126.
16 Sáez de Asteasu ML，Cuevas-Lara C，García-Hermoso A，et al. Effects of physical exercise on the incidence of delirium and cognitive function in acutely hospitalized older adults：a systematic review with meta-analysis［J］. J Alzheimers Dis，2022，87（2）：503-517.
17 Dumbuya JS，Li SQ，Liang LL，et al. Paediatric sepsis-associated encephalopathy（SAE）：a comprehensive review［J］. Mol Med，2023，29（1）：27.
18 Petek B，Häbel H，Xu H，et al. Statins and cognitive decline in patients with Alzheimer’s and mixed dementia：a longitudinal registry-based cohort study［J］. Alzheimers Res Ther，2023，15（1）：220.
19 Chang YH，Wang JY，Peng TR，et al. Statin use and delirium risk：an updated systematic review and meta-analysis［J］. Am J Ther，2023，30（4）：e326-e335.
20 Hollinger A，Rüst CA，Riegger H，et al. Ketamine vs. haloperidol for prevention of cognitive dysfunction and postoperative delirium：a phase IV multicentre randomised placebo-controlled double-blind clinical trial［J］. J Clin Anesth，2021，68：110099.
21 Lang J. Appraisal of clinical practice guideline：clinical practice guidelines for the prevention and management of pain，agitation/sedation，delirium，immobility，and sleep disruption in adult patients in the ICU［J］. J Physiother，2022，68（4）：282.
22 Cao HQ，Wang XJ，Zhang B，et al. The protective effect of vitexinin septic encephalopathy by reducing leukocyte-endothelial adhesion and inflammatory response［J］. Ann Palliat Med，2020，9（4）：2079-2089.
23 Zhang N，Ma YJ，Li YQ，et al. Paeonol prevents sepsis-associated encephalopathy via regulating the HIF1A pathway in microglia［J］. Int Immunopharmacol，2024，143（Pt 1）：113287.
24 Xu YF，Chen J，Zhou L，et al. Gastrodin protects against sepsis-associated encephalopathy by suppressing ferroptosis［J］. Shock，2025，63（4）：628-637.
25 Ranjbaran M，Kianian F，Kadkhodaee M，et al. Mesenchymal stem cells and their conditioned medium as potential therapeutic strategies in managing comorbid anxiety in rat sepsis induced by cecal ligation and puncture［J］. Iran J Basic Med Sci，2022，25（6）：690-697.
26 Peng S，Sun TL，Yang DM，et al. Dipsacoside B ameliorates cognitive impairment in sepsis-associated encephalopathy by reducing Th17 cell infiltration and neuroinflammation［J］. Biochem Pharmacol，2024，227：116428.
27 Zhou S，Li YH，Hong Y，et al. Puerarin protects against sepsis-associated encephalopathy by inhibiting NLRP3/Caspase-1/GSDMD pyroptosis pathway and reducing blood-brain barrier

damage［J］. Eur J Pharmacol，2023，945：175616.
28 Huo L，Liu CF，Yuan YJ，et al. Pharmacological inhibition of ferroptosis as a therapeutic target for sepsis-associated organ damage［J］. Eur J Med Chem，2023，257：115438.
29 Sun JJ，Fleishman JS，Liu XY，et al. Targeting novel regulated cell death：Ferroptosis，pyroptosis，and autophagy in sepsis-associated encephalopathy［J］. Biomed Pharmacother，2024，174：116453.
30 Fu Q，Zhang YB，Shi CX，et al. GSDMD/Drp1 signaling pathway mediates hippocampal synaptic damage and neural oscillation abnormalities in a mouse model of sepsis-associated encephalopathy［J］. J Neuroinflammation，2024，21（1）：96.
31 Duan HF，Yang X，Cai SH，et al. Nrf2 mitigates sepsis-associated encephalopathy-induced hippocampus ferroptosis via modulating mitochondrial dynamic homeostasis［J］. Int Immunopharmacol，2024，143（Pt 1）：113331.
32 Wang P，Liang L，Ge QL，et al. Dichloroacetate attenuates brain injury through inhibiting neuroinflammation and mitochondrial fission in a rat model of sepsis-associated encephalopathy［J］. Int Immunopharmacol，2024，140：112840.
33 Bai YY，Han QQ，Dong BB，et al. PPARα contributes to the therapeutic effect of hydrogen gas against sepsis-associated encephalopathy with the regulation to the CREB-BDNF signaling pathway and hippocampal neuron plasticity-related gene expression［J］. Brain Res Bull，2022，184：56-67.
34 谭文章，邓竣，伍大华，等. 脓毒症相关性脑病的中医药治疗作用机制研究进展［J］. 湖南中医杂志，2023，39（8）：197-200.
35 中国医药教育协会. 安宫牛黄丸临床应用专家共识［J］. 中国中西医结合杂志，2022，42（8）：933-946.
36 梁群，吴丽丽，薛鸿征，等. 安宫牛黄丸联合治疗脓毒症相关性脑病的临床观察［J］. 中华中医药学刊，2022，40（1）：7-9.
37 许得泽，陈英姿. 醒脑静用于脓毒症相关脑病治疗效果及对患者血清相关指标的影响［J］. 吉林医学，2019，40（4）：779-781.
38 唐振东，李探，曾浩，等. 中医药治疗脓毒症相关性脑病研究进展［J］. 中国中医急症，2024，33（11）：2064-2068.
39 Li XY，Xu XL，Zhang J，et al. Review of the therapeutic effects of traditional Chinese medicine in sepsis-associated encephalopathy［J］. J Ethnopharmacol，2024，334：118588.
40 Dong HQ，Dai XN，Zhou Y，et al. Enhanced meningeal lymphatic drainage ameliorates lipopolysaccharide-induced brain injury in aged mice［J］. J Neuroinflammation，2024，21（1）：36.
41 Riou A，Broeglin A，Grimm A. Mitochondrial transplantation in brain disorders：achievements，methods，and challenges［J］. Neurosci Biobehav Rev，2025，169：105971.
42 Wang R，Bi WD，Huang SY，et al. Recent advances in the pathogenesis，diagnosis，and treatment of sepsis-associated encephalopathy［J］. Brain-X，2024，2（2）：e67.
43 Wang X，Wen XY，Yuan SY，et al. Gut-brain axis in the pathogenesis of sepsis-associated encephalopathy［J］. Neurobiol Dis，2024，195：106499.
44 Xu YB，Shen BX，Pan XS，et al. Palmatine ameliorated lipopolysaccharide-induced sepsis-associated encephalopathy mice by regulating the microbiota-gut-brain axis［J］. Phytomedicine，2024，124：155307.
45 Li J，Jia Q，Yang L，et al. Sepsis-associated encephalopathy：mechanisms，diagnosis，and treatments update［J］. Int J Biol Sci，2025，21（7）：3214-3228.
46 Tokuda R，Nakamura K，Takatani Y，et al. Sepsis-associated delirium：a narrative review［J］. J Clin Med，2023，12（4）：1273.
47 Wu SH，Wang YX，Song YQ，et al. Application of magnetic resonance imaging-related techniques in the diagnosis of sepsis-associated encephalopathy：present status and prospect［J］. Front Neurosci，2023，17：1152630.
48 刘辉，姚咏明. 重视大数据分析在脓毒症研究中的应用［J］. 中华急诊医学杂志，2024，33（2）：131-134.
49 Hua L，Huang CP，Zeng XL，et al. Individualized brain radiomics-based network tracks distinct subtypes and abnormal patterns in prodromal Parkinson’s disease［J］. Neuroimage，2025，306：121012.

（责任编辑：孙菲）