

经颅多普勒超声评估脓毒症相关性谵妄的临床研究

韩耀国,孙跃喜,叶明荣,陈刚,张涛,雷鸣

(上海中医药大学附属第七人民医院重症医学科,上海 200137)

摘要:目的 采用经颅多普勒超声(TCD)测量脓症患者搏动指数(PI)及脑血流指数(CBFi),明确PI及CBFi预测脓毒症相关性谵妄的价值。方法 选择2015年1月至2016年3月上海中医药大学附属第七人民医院脓症患者共42例,使用TCD测量第1天及第3天的PI及CBFi。根据第1天PI值将患者分为两组(高PI组及低PI组)。采用ICU意识模糊评估法(CAM-ICU)每日评估患者的神经功能状态,CAP-ICU阳性即诊断患者为脓毒症相关性谵妄(SAD)。结果 22例(52%)患者出现SAD(CAM-ICU阳性)。75%患者PI值>1.05。第1天的PI值可以预测脓毒症相关性谵妄的发生(AUC=0.90,95%CI:0.80~0.98, $P<0.01$);以PI=1.2为阈值,预测SAD的灵敏度为92%,特异度为86%。logistic回归分析表明PI是与SAD相关的独立危险因素,这种相关性独立于年龄和急性生理和慢性健康状况评估II(APACHE II)评分($OR:6.24,95\%CI:1.14\sim 28.32,P=0.02$)。PI高的患者,第1天的脑中动脉平均血流速度和CBFi更低,且差异有统计学意义($P<0.01$)。结论 通过TCD监测脓症患者脑血流动力学异常,可以预测SAD的发生。

关键词:脓毒症;脓毒症相关性谵妄;经颅多普勒超声;搏动指数

doi:10.3969/j.issn.1009-6469.2018.11.038

Clinical evaluation of transcranial Doppler predicting sepsis-associated delirium

HAN Yaoguo, SUN Yuexi, YE Mingrong, CHEN Gang, ZHANG Tao, LEI Ming

(Department of Intensive Care Unit, Senventh People's Hospital of Shanghai University of TCM, Shanghai 200137, China)

Abstract: **Objective** To evaluate the role of Transcranial Doppler predicting sepsis-associated delirium. **Methods** Forty-two septic patients were examined by Transcranial Doppler on the first and third day of sepsis diagnosis in Senventh People's Hospital of Shanghai University of TCM from January 2015 to March 2016. The pulsatility index (PI) and cerebral blood flow index (CBFi) were examined in the middle cerebral artery. Patients underwent a daily assessment with the Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (CAM-ICU) test. **Results** Twenty-two patients (52%) were found to present delirium. The majority of the patients presented a PI > 1.05 (75%). PI on the first day (but not the third day) can predict a positive CAM-ICU test in septic patients (AUC = 0.90, 95% CI: 0.80-0.98, $P<0.01$). PI cut-off value at 1.2, sensitivity: 92%, specificity: 86%. Multivariable analysis showed that PI on the first day is related to a positive CAM-ICU test independent of age and APACHE II score ($OR: 6.24, 95\% CI: 1.14-28.32, P=0.02$). On only the first day, the mean blood velocity in the middle cerebral artery and CBFi were found to be lower in those patients with a high initial PI ($P<0.01$). **Conclusion** Cerebral haemodynamic disturbance evaluated by Transcranial Doppler is associated with clinical symptoms of sepsis-associated delirium.

Key words: Sepsis; Sepsis-associated delirium; Transcranial doppler; Pulsatility index

脓毒症相关性谵妄(SAD)是由脓毒症导致的急性弥漫性中枢神经功能障碍,可出现于约50%的

脓症患者,可导致病死率明显增加,也可导致长期的神经功能及认知障碍^[1-2]。SAD发病机制目前尚未明确。研究表明,脓症患者脑微循环障碍及脑灌注减少可能是SAD发病机制之一^[3]。经颅多普勒超声(TCD)是用于评估脑血流动力学的可靠

基金项目:上海市浦东新区卫生系统重点学科建设资助(PWZXK2017-15);院新星资助项目(XX2015-11)

- 理[J]. 中华妇产科杂志,2000,35(12):730-732.
- [7] 汪惠琴. 子宫脉管内平滑肌瘤的临床诊断与处理(附14例报告)[J]. 浙江实用医学,2006,11(6):416-417.
- [8] 刘纯贤,李宝森,徐丽. 子宫脉管内平滑肌瘤13例临床分析[J]. 天津医药,2013,41(10):1021-1022.
- [9] HIRSCHOWITZ L, MAYALL FG, GANESAN R, et al. Intravascular

adenomyomatosis: expanding the morphologic spectrum of intravascular leiomyomatosis [J]. Am J Surg Pathol, 2013, 37(9): 1395-1400.

- [10] 马水清,白春梅,于晓红,等. 子宫静脉内平滑肌瘤临床病理分析[J]. 中华妇产科杂志,2005,40(1):37-40.

(收稿日期:2017-05-18,修回日期:2017-06-13)

检查、安全便捷、可重复、可床旁操作指标。搏动指数(PI)是反映脑血管阻力的指标,相比正常对照组或非脓毒症危重患者,PI在脓毒症患者中显著升高^[4-5]。本研究的目的是明确 TCD 监测 PI 等脑血流动力学参数用于评估 SAD 的价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本研究为前瞻性观察性研究,选择 2015 年 1 月至 2016 年 3 月入住上海中医药大学附属第七人民医院重症医学科的脓毒症患者共 42 例。本研究经过上海中医药大学附属第七人民医院医学伦理委员会的批准,并获得患者或患者代理人的知情同意。

1.2 诊断标准 脓毒症及脓毒性休克的诊断标准参考《2012 国际严重脓毒症及脓毒性休克诊疗指南》。脓毒症相关性谵妄的诊断依据 ICU 意识模糊评估法(CAM-ICU),CAM-ICU 阳性即诊断为 SAD。CAM-ICU 具有如下特点和优势,可以发现意识状态急性改变或波动,可以评估注意力障碍、意识水平改变及思维混乱^[6-7];而上述全部为 SAD 的主要临床表现。

1.3 排除标准 (1)年龄小于 18 周岁;(2)明确的颅内病变(脑出血、蛛网膜下腔出血、颅脑创伤等);(3)颅内感染;(4)药物或毒物中毒;(5)妊娠。

1.4 研究方法 记录患者一般流行病学信息,包括 ICU 入住时间、脓毒症相关生物学指标、与器官功能障碍相关的临床和实验室数据。疾病的严重程度由急性生理和慢性健康状况评估 II (APACHE II) 评分评估。

TCD 仪器使用德国 DWL 公司生产的 Dop P 型。诊断脓毒症第 1 天床旁测量患双侧大脑中动脉平均血流速度(VmMCA),取测量值高的一侧的结果并记录;第 3 天再次测量该侧 VmMCA。同时测量如下指标:收缩期血流速度(VsMCA)、舒张期血流速度(VdMCA)、PI、平均动脉压(MAP)、脑血流指数(CBFi,CBFi = $10 \times \text{MAP} / 1.47\text{PI}$)。同时使用罗氏 Cobasb123 血气分析仪测定二氧化碳分压 $[p(\text{CO}_2)]$ 。

患者入住 ICU 期间每日进行 CAM-ICU 评估(每日上午 10:00 ~ 11:00),或者连续评估 10 d(住 ICU 时间超过 10 d 者);镇静患者需停用镇静药物至少 6 h 再进行评估。

1.5 统计学方法 所有数据采用 SPSS 18.0 软件进行分析。使用受试者工作特征曲线(ROC 曲线)评价 PI 在预测脓毒症相关性脑病的有效性,并确定一个具有最佳灵敏度和特异度的阈值。根据阈值,患者被分成两组:A 组(PI ≥ 阈值),B 组(PI < 阈

值)。使用 K-S 检验分析两组之间非正态的连续性变量是否存在差异。正态分布的连续性变量使用 t 检验,分类变量使用 Fisher's 精确检验。变量的相关性检测使用 Pearson's 相关分析。鉴于年龄和病情严重程度是 CAM-ICU 阳性的危险因素,并可影响 PI 的预测价值,使用 logistic 回归分析来检测 PI 的单独预测价值。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

42 例脓毒症患者纳入本研究。肺炎是导致脓毒症的最大原因,占总数的 62% (26/42)。所有脓毒症患者中,革兰阴性菌检出率为 45% (19/42)。75% 患者的最大 PI 值 > 1.05。

22 例患者出现 SAD(CAM-ICU 阳性)。其中 18 例在第 1 天的测试中 CAM-ICU 阳性。3 例患者因镇静药物使用无法在第 1 天进行评估,其中 2 例患者在第 3 天进行第 1 次 CAM-ICU 评估,另 1 例于第 5 天进行第 1 次评估。1 例患者在第 1 天的测试中 CAM-ICU 阴性,而在第 2 天时阳性。

ROC 曲线分析结果(图 1)表明,第 1 天的 PI 是预测 SED (CAM-ICU 阳性)的较好指标($\text{AUC} = 0.90$, 95% CI: 0.80 ~ 0.98, $P < 0.01$; $\text{AUC} = 0.61$, 95% CI: 0.43 ~ 0.77, $P = 0.22$)。以 $\text{PI} = 1.2$ 作为诊断阈值,灵敏度为 92%,特异性为 86%。

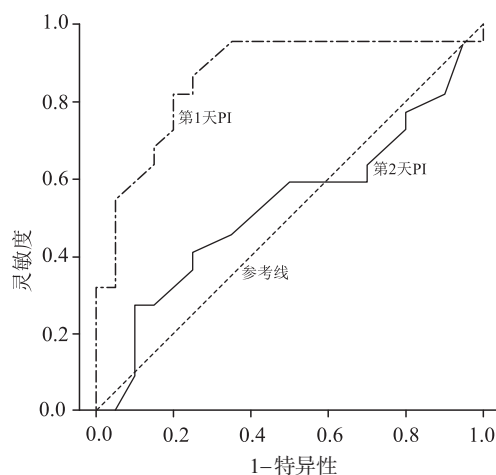


图 1 第 1 天和第 3 天 PI 值预测脓毒症相关性谵妄的 ROC 曲线

年龄与第 1 天及第 3 天的 PI 未发现明显相关性($r^2 = 0.08$, $P = 0.07$; $r^2 = 0.05$, $P = 0.15$)。logistic 回归分析(表 1)表明 PI 与 SAD 的发生有相关

表 1 PI 预测 CAM-ICU 阳性的多因素 logistic 回归分析

项目	OR (95% CI) 值	P 值
年龄	1.04 (0.90 ~ 1.12)	0.59
APACHE II 评分	1.23 (0.96 ~ 1.54)	0.10
PI	6.24 (1.14 ~ 28.32)	0.02

性,并且这种相关性独立于年龄和 APACHE II 评分 ($OR:6.24,95\% CI:1.14 \sim 28.32, P=0.02$)。

患者的流行病学资料见表2。高PI组($PI \geq 1.2$)的患者具有更高的年龄和 APACHE II 评分。高PI组脓毒性休克的发生率更高。

表2 患者流行病学资料

项目	PI < 1.2 (n = 18)	PI ≥ 1.2 (n = 24)	P 值
年龄/(岁, $\bar{x} \pm s$)	60 ± 16	73 ± 14	0.04
APACHE II 评分/(分, $\bar{x} \pm s$)	17 ± 5	24 ± 5	<0.01
脓毒性休克/例(%)	5(28)	15(63)	0.01
机械通气/例(%)	5(28)	14(64)	0.10
GCS/(分, $\bar{x} \pm s$)	14 ± 1	11 ± 2	0.01
谵妄/例(%)	3(17)	19(79)	<0.01
血红蛋白/(g · L ⁻¹ , $\bar{x} \pm s$)	100 ± 19	98 ± 21	0.44
住ICU天数/[d, M(P ₂₅ ~ P ₇₅)]	10(3 ~ 20)	19(3 ~ 60)	0.14
ICU死亡/例(%)	3(17)	8(33)	0.27
住院期间死亡/例(%)	3(17)	10(42)	0.07

注:GCS为格拉斯哥昏迷评分

第1天、第3天的V_mMCA、PI、CBFi以及MAP和p(CO₂)数据见表3和表4。高PI组与低PI组相比,V_mMCA和CBFi更低,且差异有统计学意义($P < 0.01$)。但上述差异仅见于第1天。而第3天两组之间PI差异无统计学意义($P=0.33$)。

表3 第1天TCD参数/ $\bar{x} \pm s$

项目	PI < 1.2 (n = 18)	PI ≥ 1.2 (n = 24)	P 值
V _s MCA/cm · s ⁻¹	106 ± 46	90 ± 42	0.44
V _d MCA/cm · s ⁻¹	42 ± 21	16 ± 10	<0.01
V _m MCA/cm · s ⁻¹	65 ± 27	35 ± 18	<0.01
PI	0.95 ± 0.14	2.11 ± 0.68	<0.01
CBFi	570 ± 100	318 ± 98	<0.01
p(CO ₂)/mmHg	39 ± 11	38 ± 9	0.48
MAP/mmHg	88 ± 10	76 ± 10	0.01

表4 第3天TCD参数/ $\bar{x} \pm s$

组别	PI < 1.2 (n = 18)	PI ≥ 1.2 (n = 24)	P 值
V _s MCA/cm · s ⁻¹	87 ± 44	98 ± 45	0.62
V _d MCA/cm · s ⁻¹	28 ± 17	24 ± 15	0.60
V _m MCA/cm · s ⁻¹	48 ± 21	46 ± 24	0.88
PI	1.46 ± 0.50	1.70 ± 0.55	0.33
CBFi	422 ± 111	405 ± 105	0.69
p(CO ₂)/mmHg	40 ± 8	42 ± 7	0.90
MAP/mmHg	90 ± 13	82 ± 9	0.32

3 讨论

脓毒症所致的全身炎症反应、血流动力学异常和代谢异常等因素作用于脑部,可导致脑血管内皮损伤、脑缺血及水肿、神经元功能障碍甚至凋亡,产生一系列中枢神经系统功能障碍,而谵妄是最常见的临床表现。自从谵妄有了明确的定义及可靠的观察量表,SAD的临床研究逐渐增多。但是,SAD主要依靠临床表现诊断,目前尚无特异性灵敏度佳的实验室或影像学检查。炎症反应、神经递质失衡、脑血管自动调节功能障碍、脑微循环障碍及脑灌注减少可能是SAD发病的主要机制^[8]。

本研究发现,诊断脓毒症第1天测得的PI值与CAM-IUC阳性具有相关性。把PI的阈值设定为1.2,可预测SAD的发生。而第3天的PI值却未发现与SAD有相关性。PI是分析TCD多普勒频谱的常用参数,PI值大小可以反映血管内血流压力灌注情况或远端血管的阻力大小^[9]。多项实验研究及临床研究均表明,当脑灌注压稳定情况下,PI可以很好的反映远端脑血管阻力的增加^[10-12]。血流动力学稳定的颅内弥漫性病变患者中,PI值常常升高^[13]。本研究发现,大多数脓毒症患者PI值升高,而PI值升高提示脑血管阻力增加,因此我们推测大部分脓毒症患者存在脑微循环的受损。

脑微循环是脓毒症炎症反应的靶器官之一,脓毒症时脑微循环可能遭受了打击。实验研究表明,脓毒症时血管内皮细胞活化^[14],释放炎症细胞因子和一氧化氮,炎症导致血脑屏障受损,中性粒细胞及血小板聚集于脑微血管^[15],引起脑微循环障碍,并导致脑缺血及水肿^[16-17]。

研究发现脓毒症导致脑微循环障碍^[18],但脑微循环障碍导致脑功能紊乱的机制尚未明确。脑微循环障碍及脑组织水肿可导致氧交换障碍,但脓毒症同时引起脑代谢的降低^[19],因此,氧交换的减少可以被抵消。研究表明,脓毒症时脑微循环障碍的发生早于脑诱发电位的出现^[20]。脓毒症患者常出现脑血管自动调节功能障碍^[21]。一项关于社区获得性肺炎的研究表明,尽管出现脑血管自动调节功能障碍,视觉诱发电位却未发现与正常对照组存在差异^[22]。我们的研究结果表明,第1天的PI值(>1.2)与SAD的临床表现相关,而不是第3天;高PI组患者的GCS评分在确诊脓毒症早期时更低,这提示脓毒症早期脑微循环障碍的表现更明显。一个可能的解释是脓毒症早期氧交换障碍导致脑功能障碍的发生。

微循环障碍导致的脑血流减少可能在脓毒症相关性脑病的发生中起着一定的作用。脑血管阻力增

加及自动调节功能障碍可导致脑血流的减少,如果这种减少不能被脑灌注压的升高代偿的话。一项研究表明,诱导产生脓毒症 18 h 后,MAP 小于 65 mmHg 的实验动物表现出大脑缺氧,而 MAP 更高的实验动物未发现大脑缺氧,尽管这两组表现出相似的微循环特征^[23]。本研究表明高 PI 组患者 VmMCA 和 CBFi 更低。低 MAP 以及同时存在的血管阻力增加,可能导致脑血流量的减少。我们的研究结果支持上述脑血流减少与 SAD 发生相关性的假设,而提高脑灌注压可能是这部分患者的治疗目标。

本研究存在诸多不足之处。首先,本研究为非双盲设计,TCD 操作者了解患者的病史资料及 CAM-ICU 结果。但是,对患者进行 CAM-ICU 评估的医师对 TCD 结果并不知晓,并且 TCD 测量 PI 的结果受检查者主观因素的影响较小,这样偏差可能尽量减少。其次,高 PI 组与低 PI 组相比,两组之间的一般临床资料存在偏倚,高 PI 组的年龄和 APACHE II 评分更高。但是,对年龄、APACHE II 评分及 PI 的多因素逻辑回归分析表明,PI 是预测 CAM-ICU 阳性的独立危险因素;另外,本研究未发现 PI 与年龄之间存在相关性。再次,我们仅仅将 TCD 结果与 SAD 的临床表现进行了相关性研究,而未将神经影像学及神经生理学指标纳入研究(如脑电图或 MRI)。由于 SAD 临床表现及发病机制的复杂性,将来需要更多地研究以评估 TCD 在诊断 SAD 中的作用。

参考文献

- [1] ELY EW, SHINTANI A, TRUMAN B, et al. Delirium as a predictor of mortality in mechanically ventilated patients in the intensive care unit[J]. JAMA, 2004, 291(14):1753-1762.
- [2] EBERSOLDT M, SHARSHAR T, ANNANE D. Sepsis-associated delirium[J]. Intensive Care Med, 2007, 33(6):941-950.
- [3] TACCONE FS, SCOLLETTA S, FRANCHI F, et al. Brain perfusion in sepsis[J]. Curr Vasc Pharmacol, 2013, 11(2):170-186.
- [4] SZATMÁRI S, VÉGH T, CSOMÓS A, et al. Impaired cerebrovascular reactivity in sepsis-associated encephalopathy studied by acetazolamide test[J]. Crit Care, 2010, 14(2):R50.
- [5] PIERRAKOS C, ANTOINE A, VELISSARIS D, et al. Transcranial doppler assessment of cerebral perfusion in critically ill septic patients: a pilot study[J]. Ann Intensive Care, 2013, 3:28.
- [6] TSURUTA R, FUJITA M. Comparison of clinical practice guidelines for the management of pain, agitation, and delirium in critically ill adult patients[J]. Acute Med Surg, 2018, 5(3):207-212.
- [7] ELY EW, MARGOLIN R, FRANCIS J, et al. Evaluation of delirium in critically ill patients: validation of the Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (CAM-ICU) [J]. Crit Care Med, 2001, 29(7):1370-1379.
- [8] IACOBONE E, BAILLY-SALIN J, POLITO A, et al. Sepsis-associated encephalopathy and its differential diagnosis[J]. Crit Care Med, 2009, 37(10 Suppl):S331-S336.
- [9] GOSLING RG, KING DH. Arterial assessment by Doppler-shift ultrasound[J]. Proc R Soc Med, 1974, 67(6 Pt 1):447-449.
- [10] CZOSNYKA M, RICHARDS HK, WHITEHOUSE HE, et al. Relationship between transcranial Doppler-determined pulsatility index and cerebrovascular resistance: an experimental study[J]. J Neurosurg, 1996, 84(1):79-84.
- [11] DE RIVA N, BUDOHOSKI KP, SMIELEWSKI P, et al. Transcranial Doppler pulsatility index: what it is and what it isn't[J]. Neurocrit Care, 2012, 17(1):58-66.
- [12] GILLER CA, LEVINE BD, MEYER Y, et al. The cerebral hemodynamics of normotensive hypovolemia during lower-body negative pressure[J]. J Neurosurg, 1992, 76(6):961-966.
- [13] SHARMA VK, TSIVGOULIS G, LAO AY, et al. Noninvasive detection of diffuse intracranial disease [J]. Stroke, 2007, 38(12):3175-3181.
- [14] VAN GOOL WA, VAN DE BEEK D, EIKELENBOOM P. Systemic infection and delirium: when cytokines and acetylcholine collide[J]. Lancet, 2010, 375(9716):773-775.
- [15] COMIM CM, VILELA MC, CONSTANTINO LS, et al. Traffic of leukocytes and cytokine up-regulation in the central nervous system in sepsis[J]. Intensive Care Med, 2011, 37(4):711-718.
- [16] ARI I, KAFA IM, KURT MA. Perimicrovascular edema in the frontal cortex in a rat model of intraperitoneal sepsis[J]. Exp Neurol, 2006, 198(1):242-249.
- [17] 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.
- [18] BURKHART CS, SIEGEMUND M, STEINER LA. Cerebral perfusion in sepsis[J]. Crit Care, 2010, 14(2):215.
- [19] SEMMLER A, HERMANN S, MORMANN F, et al. Sepsis causes neuroinflammation and concomitant decrease of cerebral metabolism [J]. Journal of Neuroinflammation, 2008(1):38.
- [20] ROSENGARTEN B, HECHT M, AUCH D, et al. Microcirculatory dysfunction in the brain precedes changes in evoked potentials in endotoxin-induced sepsis syndrome in rats[J]. Cerebrovasc Dis, 2007, 23(2/3):140-147.
- [21] 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.
- [22] ROSENGARTEN B, KREKEL D, KUHNERT S, et al. Early neurovascular uncoupling in the brain during community acquired pneumonia[J]. Crit Care, 2012, 16(2):R64.
- [23] TACCONE FS, SU F, DE DEYNE C, et al. Sepsis is associated with altered cerebral microcirculation and tissue hypoxia in experimental peritonitis[J]. Crit Care Med, 2014, 42(2):114-122.

(收稿日期:2017-02-21,修回日期:2017-03-10)