

## ·临床研究·

# CT 灌注成像联合血脑屏障损伤标志物对脓毒症相关性脑病的诊断价值

周伶伶 梁瑞金 殷亮

深圳市龙华区人民医院影像科 518109

通信作者: 周伶伶, Email: [a1ike88@163.com](mailto:a1ike88@163.com)

**【摘要】目的** 探讨 CT 灌注成像联合血脑屏障损伤标志物对脓毒症相关性脑病(SAE)的诊断价值。**方法** 选取 2015 年 7 月至 2017 年 10 月收治的脓毒症患者 84 例 [ 男性 46 例、女性 38 例, 年龄 19~76(54.05±13.70)岁 ]。将发生 SAE 作为观察组(38 例), 不发生 SAE 作为对照组(46 例), 分别于入院后第 1、3 天检测血清闭锁蛋白(Occludin)、一氧化氮合酶(NOS)、神经元特异性烯醇化酶(NSE)、中枢神经特异蛋白(S100 $\beta$ )、胶质纤维酸性蛋白(GFAP)和兴奋性氨基酸(EAA)的水平, 并行脑部 CT 灌注成像, 计算感兴趣区(ROI)的脑血流量(rCBF)、血容量(rCBV)、平均通过时间(rMTT), 比较两组患者血清学指标及 CT 灌注成像结果。组间、组内比较均行 *t* 检验, Logistic 回归分析 SAE 发生与各指标的相关性。采用受试者工作特征(ROC)曲线分析各变量单独及联合检测诊断脓毒症脑病的临床价值。**结果** 观察组患者第 1、3 天 rCBF 分别为(45.63±16.56)、(34.83±15.64) mL·100 g<sup>-1</sup>·min<sup>-1</sup>, 分别低于对照组的(63.61±16.61)、(56.34±15.74) mL·100 g<sup>-1</sup>·min<sup>-1</sup>, 且差异有统计学意义(*t*=4.945、8.003, 均 *P*=0.000); 第 1、3 天 rCBV 分别为(2.04±0.95)、(1.59±0.86) mL/100 g, 分别低于对照组的(2.53±1.04)、(2.06±1.04) mL/100 g, 差异有统计学意义(*t*=2.234、2.240, 均 *P*=0.028); 第 3 天 rMTT 为(3.92±0.93) s, 高于对照组的(3.43±1.04) s, 且差异有统计学意义(*t*=2.254, *P*=0.027)。入院后第 3 天, 观察组患者血清 Occludin、NOS、NSE、S100 $\beta$ 、GFAP、EAA 水平分别为(128.37±15.61) ng/L、(56.04±10.54) U/mL、(23.03±4.96) mg/L、(0.39±0.05)  $\mu$ g/L、(125.39±37.83) ng/L、(5.88±2.63)  $\mu$ mol/L, 分别高于对照组的(115.21±12.56) ng/L、(51.67±11.30) U/mL、(20.43±3.34) mg/L、(0.35±0.06)  $\mu$ g/L、(82.67±16.55) ng/L、(4.73±1.05)  $\mu$ mol/L, 且差异均有统计学意义(*t*=4.282、2.379、2.858、5.732、10.351、2.718, *P*=0.000、0.020、0.005、0.000、0.000、0.008)。Logistic 回归分析发现, SAE 的发生与入院后第 3 天的 rCBF(95%CI: 0.629~1.006, *r*=-0.624, *P*=0.037)、rCBV(95%CI: 0.010~1.174, *r*=-0.709, *P*=0.040)呈负相关; 与第 3 天的 Occludin(95%CI: 1.011~1.553, *r*=0.722, *P*=0.039)、GFAP(95%CI: 1.005~1.154, *r*=0.688, *P*=0.035)水平呈正相关。ROC 曲线分析结果发现, 入院后第 3 天 rCBF+rCBV+Occludin+GFAP 联合检测时 ROC 曲线下面积最大, 为 0.939。**结论** 脓毒症患者早期均表现出一定程度的神经元损伤, CT 灌注成像联合血脑屏障损伤标志物检测对 SAE 具有较高的诊断价值。

**【关键词】** 脓毒症; 脓毒症相关性脑病; 体层摄影术, X 线计算机; 灌注成像; 血脑屏障

**基金项目:** 深圳市龙华区卫生公益性科研项目(20170919A1030227)

**DOI:** [10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2019.03.008](https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2019.03.008)

## Diagnostic value of CT perfusion imaging combined with markers of blood-brain barrier injury in sepsis associated encephalopathy

Zhou Lingling, Liang Ruijin, Yin Liang

Department of Imaging, the People's Hospital of Longhua, Shenzhen, Shenzhen 518109, China

Corresponding author: Zhou Lingling, Email: [a1ike88@163.com](mailto:a1ike88@163.com)

**[Abstract]** **Objective** To explore the diagnostic value of CT perfusion imaging combined with markers of blood-brain barrier injury in sepsis-associated encephalopathy. **Methods** A total of

84 patients with sepsis were selected in the intensive medicine department from July 2015 to October 2017 and divided into observation and control groups according to the presence of sepsis-associated encephalopathy, there were 46 males and 38 females, aged 19–76(54.05±13.7). The serum levels of Occludin, nitric oxide synthase(NOS), neuron specific enolase(NSE), central nerve specific protein(S100 $\beta$ ), glial fibrillary acidic protein(GFAP), and excitatory amino acids(EAA) were measured on the first and third day after admission. Brain CT perfusion imaging was performed to calculate regional cerebral blood flow(rCBF), relative cerebral blood volume(rCBV), and regional mean transit time(rMTT) in the region of interest(ROI). Serological and CT perfusion imaging parameters of the two groups were compared. *T*-test was performed for comparison between groups and within groups. The correlation between sepsis associated encephalopathy(SAE) and each indicator was analyzed by logistic regression analysis. The receiver operating characteristic(ROC) curve was used to analyze the clinical value of various variables in diagnosis of septic encephalopathy. **Results** The rCBF of patients in the observation group measured(45.63±16.56) and(34.83±15.64) mL·100 g $^{-1}·\text{min}^{-1}$  on the first and third day, respectively, which were lower than those of the control group at(63.61±16.61) and(56.34±15.74) mL·100 g $^{-1}·\text{min}^{-1}$ . Statistically significant difference was observed( $t=4.945$ , 8.003, both  $P=0.000$ ). The rCBV on the first and third day reached(2.04±0.95) and(1.59±0.86) mL/100 g, respectively, which were lower than those of the control group(2.53±1.04) and (2.06±1.04) mL/100 g, presenting a statistically significant difference( $t=2.234$ , 2.240, both  $P=0.028$ ). The rMTT on the third day amounted to(3.92±0.93) s, which is higher than the(3.43±1.04) s of the control group, and the difference was statistically significant( $t=2.254$ ,  $P=0.027$ ) . Three days after admission, the levels of occludin, NOS, NSE, S100 $\beta$ , GFAP, and EAA of the observation group reached (128.37±15.61) ng/L, (56.04±10.54) U/mL, (23.03±4.96) mg/L, (0.29±0.05)  $\mu\text{g}/\text{L}$ , (125.39±37.83) ng/L, and (5.88±2.63)  $\mu\text{mol}/\text{L}$ , respectively, which were higher than those of the control group, which yielded values of (115.21±12.56) ng/L, (51.67±11.30) U/mL, (20.43±3.34) mg/L, (0.35±0.06)  $\mu\text{g}/\text{L}$ , (82.67±16.55) ng/L, and (4.73±1.05)  $\mu\text{mol}/\text{L}$ . Significant differences were observed between the two groups( $t=4.282$ , 2.379, 2.858, 5.732, 10.351, 2.718,  $P=0.000$ , 0.020, 0.005, 0.000, 0.000, 0.008). Logistic regression analysis showed that the incidence of sepsis-associated encephalopathy was negatively correlated with rCBF(95%CI: 0.629–1.006,  $r=-0.624$ ,  $P=0.037$ ) and rCBV(95%CI: 0.010–1.174,  $r=-0.709$ ,  $P=0.040$ ) and positively correlated with occludin(95%CI: 1.011–1.553,  $r=0.722$ ,  $P=0.039$ ) and GFAP(95%CI: 1.005–1.154,  $r=0.688$ ,  $P=0.035$ ) levels on the third day. ROC curve analysis revealed that the area under the curve, with combined detection of rCBF + rCBV + occludin + GFAP, reached 0.939 on the third day. **Conclusion** The patients with sepsis showed a certain degree of neuronal injury in the early stage, and the combined detection of CT perfusion imaging and markers of blood-brain barrier injury presented a high diagnostic value for sepsis-associated encephalopathy.

**[ Key words ]** Sepsis; Sepsis associated encephalopathy; Tomography, X-ray computed; Perfusion imaging; Blood-brain barrier

**Fund program:** Public Health Scientific Research Projects of Longhua District in Shenzhen City (20170919A1030227)

DOI: [10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2019.03.008](https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2019.03.008)

脓毒症及其并发症的病死率较高<sup>[1]</sup>，严重威胁患者生命。研究显示，脓毒症的发生可致血管内皮细胞损伤，增加毛细血管通透性，造成微循环障碍，从而导致组织缺血缺氧<sup>[2]</sup>。中枢神经系统对于缺血缺氧最为敏感，因此脓毒症多诱发脑部功能损伤，即出现脓毒症相关性脑病(sepsis associated

encephalopathy, SAE)<sup>[3]</sup>。对于 SAE 的病理机制，多认为是由炎症介质、氧化应激反应等导致脑血流减慢、血脑屏障破坏、脑细胞水肿，从而使神经元受损。SAE 的发病率为 9%~71%，但有研究表明 SAE 患者的预后较差<sup>[4]</sup>。目前，对于 SAE 的诊断仍是采用排除性诊断，通过其临床表现、格拉斯哥昏迷评

分(GCS)、电生理生化检测及影像学辅助检查进行综合判断，但临床诊断标准尚未确定。本研究通过对比分析脓毒症和 SAE 患者的 CT 灌注成像参数、血脑屏障损伤标志物，以期评价 CT 灌注成像联合血脑屏障损伤标志物对 SAE 的诊断价值。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

应用随机数字表法选取 2015 年 7 月至 2017 年 10 月经我院重症医学科收治的脓毒症患者 84 例，其中男性 46 例、女性 38 例，年龄 19~76(54.05±13.70)岁。纳入标准：①符合 2012 年国际脓毒症治疗指南中关于严重脓毒症与脓毒性休克的诊断标准<sup>[5]</sup>，脓毒症患者在排除中枢神经系统疾病及其既往史、低血压、低血糖、肝功能衰竭、精神疾病、药物和毒物中毒等影响中枢神经系统症状的疾病后，符合 Papadopoulos 等<sup>[6]</sup>提出的 SAE 标准，将存在注意力、记忆力和定向力改变的患者诊断为 SAE；②年龄≥18 岁；③患者或其直系家属自愿签署知情同意书。排除标准：①甲、乙、丙、丁、戊型肝炎病毒及人类免疫缺陷病毒感染者；②合并消化道疾病患者、代谢性疾病(如肥胖、糖尿病、肝硬化和心血管疾病等)及恶性肿瘤患者；③合并精神疾病患者或者因使用镇静药物影响神志观察者；④研究期限内死亡或者转院的患者。

84 例患者的致病菌均为金黄色葡萄球菌，根据是否发生 SAE 分为观察组(发生 SAE)和对照组(未发生 SAE)。观察组 38 例，其中男性 22 例、女性 16 例，年龄 19~74(53.74±14.35)岁，原发疾病：腹部多发伤 8 例、重症胰腺炎 5 例、重症肺炎 5 例、腹腔感染 13 例、急性坏死性小肠炎 7 例；对照组 46 例，其中男性 24 例、女性 22 例，年龄 20~76(54.66±15.72)岁，原发疾病：腹部多发伤 12 例、重症胰腺炎 7 例、重症肺炎 6 例、腹腔感染 15 例、急性坏死性小肠炎 6 例。两组患者的性别( $\chi^2=0.275$ ,  $P=0.600$ )、年龄( $t=0.278$ ,  $P=0.782$ )和原发疾病( $\chi^2=0.1097$ ,  $P=0.895$ )等一般资料的差异均无统计学意义。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 实验室检查

所有患者分别于入院后第 1、3 天采集空腹肘静脉血 5 mL, 3000 r/min 离心(离心半径为 10 cm)

15 min，分离血清，用于血脑屏障损伤标志物[闭锁蛋白(Occludin)、一氧化氮合酶(nitric oxide synthase, NOS)、神经元特异性烯醇化酶(neuron specific enolase, NSE)、中枢神经特异蛋白(central nerve specific protein, S100β)、血清胶质纤维酸性蛋白(glial fibrillary acidic protein, GFAP)、兴奋性氨基酸(excitatory amino acids, EAA)]的检测。其中，闭锁蛋白、NSE、S100β、GFAP 采用酶联免疫吸附法进行检测，试剂盒购自长沙佳和生物科技有限责任公司；NOS 采用硝酸还原酶法进行测定，试剂盒购自南京建成生物工程研究所；EAA 采用高效液相色谱-荧光检测法、外标法计算样品浓度。所有操作均严格按照试剂盒说明书进行。

#### 1.2.2 CT 灌注成像检查

所有患者分别于入院后第 1、3 天行 CT 灌注成像，具体操作如下：①患者取仰卧进行定位相 CT 扫描；②确定扫描范围，从听眶线向上连续扫描，层厚和层间隔均为 5 mm，总扫描范围为 80 mm；③扫描参数设置，管电压 80 kV，管电流 100 mA，矩阵 512×512，视野 9.6 cm，层厚 1.25 mm；④平扫完成后，连接自动高压注射器与静脉留置针，并注入碘佛醇注射液(江苏省恒瑞医药有限公司生产)20 mL，每 1 mL 含 320 mg 碘，注射速度为 0.2 mL/s；⑤注入后可看到颈部大血管有对比剂充盈，连续动态扫描 50 s，总共获得 800 帧灌注原始图像；⑥将原始图像传输至 ADW4.3 后处理工作站，选取颈总动脉为流入血管，上矢状窦为流出血管，将对比剂经过流入与流出血管的时间设定为时间-密度曲线的 X 轴，脑组织及对比剂所产生的 CT 值为 Y 轴，根据时间-密度曲线利用灌注分析的数学模型计算 ROI；⑦直接利用软件产生健侧镜像 4 个 ROI 的脑血流量(cerebral blood flow in ROI, rCBF)、血容量(cerebral blood volume in ROI, rCBV)和平均通过时间(mean transit time in ROI, rMTT)等参数。

比较血清 Occludin、NOS、NSE、S100β、GFAP、EAA 水平和 rCBF、rCBV、rMTT，分析上述各项指标与 SAE 发生的相关性，并分析与 SAE 发病存在相关性的指标单独及联合应用诊断 SAE 的临床价值。

### 1.3 统计学方法

采用 SPSS20.0 软件对数据进行统计学分析。

符合正态分布的计量资料以均数±标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示,在方差齐条件下组间、组内比较行t检验;*Logistic*回归分析( $P>0.1$ 剔除)筛选变量,并采用受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线分析各变量单独及联合应用诊断SAE的临床价值。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 2组脓毒症患者CT灌注成像的结果

由表1所见,观察组和对照组患者第3天的rCBF、rCBV显著低于第1天,差异有统计学意义(观察组: $t=2.923$ 、 $2.165$ ,  $P=0.005$ 、 $0.034$ ;对照组: $t=2.155$ 、 $2.167$ ,  $P=0.034$ 、 $0.033$ );第3天rMTT分别高于第1天,差异有统计学意义(观察组: $t=3.507$ ,  $P=0.000$ ;对照组: $t=2.278$ ,  $P=0.025$ );组间比较,观察组患者第1、3天的rCBF均较对照组显著降低,差异有统计学意义( $t=4.945$ 、 $8.003$ ,

均  $P=0.000$ );观察组患者第1、3天的rCBV均较对照组显著降低,差异有统计学意义( $t=2.234$ 、 $2.240$ ,  $P=0.028$ ),而第1天观察组rMTT与对照组比较,差异无统计学意义( $t=1.022$ ,  $P=0.310$ ),第3天观察组rMTT较对照组显著升高,差异有统计学意义( $t=2.254$ ,  $P=0.027$ )。

### 2.2 2组脓毒症患者血清学指标的比较

由表2可见,入院后第1天,两组患者血清Occludin、NOS、NSE、S100 $\beta$ 、GFAP、EAA水平差异均无统计学意义;第3天观察组患者血清Occludin、NOS、NSE、S100 $\beta$ 、GFAP、EAA水平均较对照组显著升高,差异有统计学意义。入院后第3天,两组组内比较,上述指标均较第1天升高,差异有统计学意义(观察组: $t=5.106$ 、 $2.562$ 、 $3.731$ 、 $7.199$ 、 $6.506$ 、 $3.092$ ,  $P=0.000$ 、 $0.012$ 、 $0.000$ 、 $0.000$ 、 $0.003$ ;对照组: $t=2.371$ 、 $2.572$ 、 $7.839$ 、 $12.540$ 、 $2.073$ 、 $2.858$ ,  $P=0.020$ 、 $0.012$ 、

**表1** 2组脓毒症患者入院后第1和第3天CT灌注成像结果的比较( $\bar{x}\pm s$ )

**Table 1** Comparison of CT perfusion imaging parameters on 1 day and 3 day in two groups of sepsis patients ( $\bar{x}\pm s$ )

组别	例数	rCBF(mL·100 g <sup>-1</sup> ·min <sup>-1</sup> )		rCBV (mL/100 g)		rMTT(s)	
		第1天	第3天	第1天	第3天	第1天	第3天
观察组	38	45.63±16.56	34.83±15.64 <sup>a</sup>	2.04±0.95	1.59±0.86 <sup>a</sup>	3.21±1.01	3.92±0.93 <sup>a</sup>
对照组	46	63.61±16.61	56.34±15.74 <sup>a</sup>	2.53±1.04	2.06±1.04 <sup>a</sup>	3.03±0.58	3.43±1.04 <sup>a</sup>
<i>t</i> 值		4.945	8.003	2.234	2.240	1.022	2.254
<i>P</i> 值		0.000	0.000	0.028	0.028	0.310	0.027

注:表中,<sup>a</sup>:与第1天比较,差异均有统计学意义( $t=2.155\sim2.923$ ,均  $P<0.05$ )。CT:计算机体层摄影术;rCBF:感兴趣区的脑血流量;rCBV:感兴趣区的血容量;rMTT:感兴趣区的平均通过时间。

**表2** 2组脓毒症患者第1和第3天血清学指标的比较( $\bar{x}\pm s$ )

**Table 2** Comparison of serological indicators on 1 day and 3 day in two sepsis patients ( $\bar{x}\pm s$ )

组别	例数	Occludin(ng/L)		NOS(U/mL)		NSE(mg/L)	
		第1天	第3天	第1天	第3天	第1天	第3天
观察组	38	112.45±12.33	128.37±15.61 <sup>a</sup>	47.76±18.62	56.04±10.54 <sup>a</sup>	17.28±5.47	23.03±4.96 <sup>a</sup>
对照组	46	109.21±11.70	115.21±12.56 <sup>a</sup>	43.04±19.75	51.67±11.30 <sup>a</sup>	16.87±4.46	20.43±3.34 <sup>a</sup>
<i>t</i> 值		1.233	4.282	1.119	2.379	0.379	2.858
<i>P</i> 值		0.221	0.000	0.267	0.020	0.706	0.005
组别	例数	S100 $\beta$ ( $\mu$ g/L)		GFAP(ng/L)		EAA( $\mu$ mol/L)	
		第1天	第3天	第1天	第3天	第1天	第3天
观察组	38	0.33±0.12	0.39±0.05 <sup>a</sup>	78.91±24.76	125.39±37.83 <sup>a</sup>	4.48±1.02	5.88±2.63 <sup>a</sup>
对照组	46	0.32±0.09	0.35±0.06 <sup>a</sup>	72.54±28.72	82.67±16.55 <sup>a</sup>	4.27±0.97	4.73±1.05 <sup>a</sup>
<i>t</i> 值		0.436	5.732	1.093	10.351	0.965	2.718
<i>P</i> 值		0.664	0.000	0.278	0.000	0.337	0.008

注:表中,<sup>a</sup>:与第1天比较,差异均有统计学意义( $t=2.073\sim12.540$ ,均  $P<0.05$ )。Occludin:闭锁蛋白;NOS:一氧化氮合酶;NSE:神经元特异性烯醇化酶;S100 $\beta$ :中枢神经特异蛋白;GFAP:胶质纤维酸性蛋白;EAA:兴奋性氨基酸。

0.000、0.000、0.041、0.005)。

### 2.3 各项指标诊断 SAE 的 Logistic 回归分析

以是否发生 SAE 为因变量, 以上述差异有统计学意义的各项指标为自变量, 行 Logistic 回归分析发现, SAE 发生与第 3 天 rCBF、rCBV 呈负相关( $r=-0.624, -0.709, P=0.037, 0.040$ ), 与第 3 天 Occludin、GFAP 水平呈正相关( $r=0.722, 0.688, P=0.039, 0.035$ ) (表 3)。

### 2.4 入院后第 3 天不同指标及联合诊断 SAE 的 ROC 曲线分析

由表 4 可见, 单项指标检测 SAE 患者以入院后第 3 天 GFAP 水平诊断的曲线下面积最大(0.849), 其次为第 3 天的 Occludin、rCBF, rCBV 最小(0.625); 联合检测中, rCBF+rCBV+Occludin+GFAP 的曲线下面积最大, 为 0.939。

### 3 讨论

SAE 的发病机制可能与炎症介质(如前降钙素、肿瘤坏死因子、白细胞介素)引起脑血流动力学改变、血脑屏障损伤、脑水肿、神经元功能异常等有关<sup>[7-8]</sup>。SAE 由于其隐蔽性和复杂性, 临床多被忽视, 导致其预后较差<sup>[9]</sup>。因此, 早期诊断、早期干预对于降低 SAE 发病率和病死率具有重要意义。

血脑屏障(blood brain barrier, BBB)是维持中枢神经系统独特内环境稳定的重要结构, 也是中枢神经系统生理活动的基础和前提<sup>[10-11]</sup>。研究结果显示, 在越来越多的中枢神经系统疾病中, 如多发性硬化、脑缺血、脑水肿、帕金森氏病等, 均发现有不同程度的 BBB 结构和功能障碍<sup>[12]</sup>。BBB 的“屏障”功能在很大程度上取决于中枢神经系统毛细血

**表 3** 2 组患者各项指标诊断脓毒症相关性脑病的 Logistic 回归分析

**Table 3** Logistic regression analysis of indicators in diagnosis of sepsis associated encephalopathy of two groups

自变量	B	SE	Wald	P值	Exp	95%CI
第1天rCBF	-0.107	0.073	2.130	0.144	0.898	0.778~1.037
第3天rCBF	-0.229	0.120	3.637	0.037	0.796	0.629~1.006
第1天rCBV	-0.262	0.778	0.113	0.736	0.770	0.167~3.538
第3天rCBV	-2.202	1.205	3.338	0.040	0.111	0.010~1.174
第3天rMTT	1.619	1.142	2.011	0.156	5.049	0.539~47.330
第3天Occludin	0.226	0.109	4.255	0.039	1.253	1.011~1.553
第3天NOS	-0.022	0.031	0.509	0.476	0.978	0.920~1.040
第3天NES	0.222	0.239	0.863	0.353	1.249	0.781~1.996
第3天S100 $\beta$	8.712	21.409	0.166	0.684	6075.067	3.631e-15~1.016e22
第3天GFAP	0.074	0.035	4.466	0.035	1.077	1.005~1.154
第3天EAA	0.263	0.531	0.246	0.620	1.301	0.459~3.685

注: 表中, rCBF: 感兴趣区的脑血流量; rCBV: 感兴趣区的血容量; rMTT: 感兴趣区的平均通过时间; Occludin: 闭锁蛋白;

NOS: 一氧化氮合酶; NSE: 神经元特异性烯醇化酶; S100 $\beta$ : 中枢神经特异蛋白; GFAP: 胶质纤维酸性蛋白; EAA: 兴奋性氨基酸;

CI: 可信区间。

**表 4** 38 例 SAE 患者入院后第 3 天不同指标及联合诊断的 ROC 曲线分析结果

**Table 4** ROC curve analysis results of different indicators and combined diagnosis in 38 patients after admission

指标	AUC	标准误	P值	95%CI
rCBF	0.783	0.050	0.000	0.685~0.881
rCBV	0.625	0.061	0.000	0.505~0.744
Occludin	0.792	0.049	0.000	0.696~0.888
GFAP	0.849	0.043	0.000	0.765~0.933
rCBF+rCBV	0.788	0.049	0.000	0.693~0.884
Occludin+GFAP	0.856	0.042	0.000	0.772~0.936
rCBF+rCBV+Occludin+GFAP	0.939	0.023	0.000	0.894~0.985

注: 表中, SAE: 脓毒症相关性脑病; ROC: 受试者工作特征; rCBF: 感兴趣区的脑血流量; rCBV: 感兴趣区的血容量; Occludin:

闭锁蛋白; GFAP: 胶质纤维酸性蛋白; AUC: 曲线下面积; CI: 可信区间。

管内皮细胞紧密连接的完整性，一旦内皮细胞紧密连接分子元件的表达、修饰、组装异常，BBB 通透性也会发生改变，可直接导致脑功能障碍及神经血管单元的损害，引起一系列脑损伤<sup>[13]</sup>。本研究结果显示，在患者入院后第3天，观察组和对照组患者血清Occludin、NOS、NSE、S100 $\beta$ 、GFAP、EAA水平均较第1天升高，提示脓毒症患者均存在着不同程度的脑损伤，而观察组的各项指标均高于对照组，提示上述各项指标的变化趋势与脑损伤具有一定联系，可作为动态检测 BBB 损伤的标志物。进一步分析其原因：Occludin 是紧密连接蛋白的重要组成部分，敲除羧基末端的 Occludin 导入细胞后，可增加细胞的通透性，降低 BBB 的屏障功能<sup>[14]</sup>。氧化氮化应激反应是导致 BBB 功能障碍的因素之一，NOS 活力增加，可激活肌球蛋白激酶，通过磷酸化肌球蛋白引起肌动蛋白收缩，从而引起黏附连接的断裂<sup>[15]</sup>。NSE 是神经元及神经内分泌细胞的特异性蛋白，正常生理条件下，其血清水平极低，一旦 BBB 受损，其血清水平显著升高<sup>[16]</sup>。S100 $\beta$ 、GFAP 是星形胶质细胞和施万细胞分泌产生的一类蛋白，可调节细胞内酶活性，与细胞骨架元素相互作用，参与钙稳态，而星形胶质细胞在保护神经元微环境稳态中扮演最为重要的角色<sup>[17]</sup>。EAA 是组织缺血缺氧时的重要表现，可激活体内多种脂肪酶、蛋白酶和核酸内切酶，一旦导致神经元内环境紊乱，可引起兴奋毒性脑损伤<sup>[18]</sup>。BBB 损伤标志物水平异常对巨噬细胞等炎性细胞具有调理诱导作用，可诱导巨噬细胞完成吞噬功能，并刺激单核细胞以及相关炎症因子表达并完成免疫诱导功能，激活巨噬细胞、T 细胞、B 细胞等多种细胞释放 TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-17 等炎症因子，与集落刺激因子共同作用下促进毛细血管肿胀变形，且炎症因子水平升高，诱发氧化/抗氧化失衡过程中出现的活性氧激活核因子  $\kappa$ B 等物质，会造成神经元、胶质细胞及内皮细胞的损伤。

随着多排螺旋 CT 的快速发展，CT 灌注成像在不同类型脑损伤的诊断和预后评价中广泛开展<sup>[19]</sup>。CT 灌注成像在显示脑部形态学变化的同时还能定量评价组织器官微循环内的血流动力学变化，从而有效显示脑水肿和颅内高压等病理进程<sup>[20]</sup>。魏弢等<sup>[21]</sup>利用 CT 灌注成像诊断短暂性脑缺血，结果发现阳性诊断率可达 90.00%，可作为短暂性脑缺血

的个性化诊疗依据。脓毒症患者临床症状往往表现为心脏功能受损，心肌收缩力下降，心输出量降低，从而导致了脑血流减少；另外，患者脑血管自主调节能力降低，对血液中 CO<sub>2</sub> 含量变化的反应性降低，血管收缩和舒张功能下降，同时，炎症所致的毛细血管通透性增加、微血栓的形成及血管周围水肿均可导致脑组织微循环障碍，从而表现为 CT 灌注成像指标的变化<sup>[22]</sup>。本研究结果显示，脓毒症发生后患者的 rCBV、rCBF、rMTT 均有所改变，rCBV、rCBF 显著降低，而 rMTT 显著升高，且观察组患者在入院后第 3 天的 rCBV、rCBF、rMTT 变化较对照组更为显著，提示脓毒症早期即可表现出脑血流动力学的改变，但 SAE 患者随着病情延长，各项指标改变更为显著，可以此作为诊断 SAE 的依据。

本研究同时分析了 BBB 损伤标志物和 CT 灌注指标对 SAE 的诊断价值，Logistic 回归分析发现，SAE 发生与入院后第 3 天 rCBF、rCBV 呈负相关，与第 3 天 Occludin、GFAP 水平呈正相关。经 ROC 曲线分析发现，第 3 天 rCBF、rCBV、Occludin、GFAP 4 项指标联合检测时曲线下面积最大，达到 0.939，提示早期行 CT 灌注成像了解脑血流动力学指标，并行血清 BBB 标志蛋白检测可较为全面地评估 SAE 神经元损伤状况。

综上所述，脓毒症患者早期均表现出一定程度的神经元损伤，在入院后第 3 天 rCBF、rCBV、Occludin、GFAP 指标联合检测对于 SAE 的诊断具有较高价值。但本研究限于样本数量，且为单中心取样，对有关因素的分析可能不够全面，因此有待多中心、大样本、前瞻性研究进一步证实。

**利益冲突** 本研究由署名作者按以下贡献声明独立开展，不涉及任何利益冲突。

**作者贡献声明** 周伶伶负责数据的收集、论文的起草及最终版本的修订；梁瑞金负责数据的分析；殷亮负责实验的调查。

## 参 考 文 献

- [1] 李鑑, 刘景峰, 段美丽. 脓毒症相关性脑病的流行病学分析[J]. 医学综述, 2017, 23(1): 141–144. DOI: [10.3969/j.issn.1006-2084.2017.01.033](https://doi.org/10.3969/j.issn.1006-2084.2017.01.033).
- Li J, Liu JF, Duan ML. Epidemiological Analysis of the Sepsis Related Encephalopathy[J]. *Med Recapit*, 2017, 23(1): 141–144. DOI: [10.3969/j.issn.1006-2084.2017.01.033](https://doi.org/10.3969/j.issn.1006-2084.2017.01.033).

- [ 2 ] 郑运江,胡晓峰,陈庆青,等.脓毒症患者血清诱导血管内皮细胞通透性相关因素研究[J].*中国临床药理学杂志*,2016,32(12): 1059–1062. DOI: [10.13699/j.cnki.1001-6821.2016.12.001](https://doi.org/10.13699/j.cnki.1001-6821.2016.12.001).  
Zheng YJ, Hu XF, Chen QQ, et al. Study on relationship between vascular endothelial cells hyperpermeability induced by serum of patients with sepsis and relative factors[J]. *Chin J Clin Pharmacol*, 2016, 32(12): 1059–1062. DOI: [10.13699/j.cnki.1001-6821.2016.12.001](https://doi.org/10.13699/j.cnki.1001-6821.2016.12.001).
- [ 3 ] 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):360–363, 373. DOI: [10.3760/cma.j.issn.1673-4378.2017.04.015](https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1673-4378.2017.04.015).  
Li XR, Yin WW, Huang Y, et al. Diagnosis and pathophysiology of septic-associated encephalopathy[J]. *Int J Anesth Resus*, 2017, 38(4): 360–363, 373. DOI: [10.3760/cma.j.issn.1673-4378.2017.04.015](https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1673-4378.2017.04.015).
- [ 4 ] 毛智,周飞虎.脓毒症相关脑病的机制及诊疗[J].*中国医刊*,2016,51(7): 8–12. DOI: [10.3969/j.issn.1008-1070.2016.07.003](https://doi.org/10.3969/j.issn.1008-1070.2016.07.003).  
Mao Z, Zhou FH. Mechanisms, diagnosis and treatment of sepsis-related encephalopathy[J]. *Chin J Med*, 2016, 51(7): 8–12. DOI: [10.3969/j.issn.1008-1070.2016.07.003](https://doi.org/10.3969/j.issn.1008-1070.2016.07.003).
- [ 5 ] 高戈,冯喆,常志刚,等.2012国际严重脓毒症及脓毒性休克诊疗指南[J].*中华危重症急救医学*,2013,25(8): 501–505. DOI: [10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2013.08.016](https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2013.08.016).  
Gao G, Feng Z, Chang ZG, et al. 2012 International Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Severe Sepsis and Septic Shock[J]. *Chin Crit Care Med*, 2013, 25(8): 501–505. DOI: [10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2013.08.016](https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2013.08.016).
- [ 6 ] Papadopoulos MC, Davies DC, Moss RF, et al. Pathophysiology of septic encephalopathy: a review[J]. *Crit Care Med*, 2000, 28(8): 3019–3024. DOI: [10.1097/00003246-200008000-00057](https://doi.org/10.1097/00003246-200008000-00057).
- [ 7 ] Gao R, Ji MH, Gao DP, et al. Neuroinflammation-Induced Downregulation of Hippocampal Neuregulin 1-ErbB4 Signaling in the Parvalbumin Interneurons Might Contribute to Cognitive Impairment in a Mouse Model of Sepsis-Associated Encephalopathy[J]. *Inflammation*, 2017, 40(2): 387–400. DOI: [10.1007/s10753-016-0484-2](https://doi.org/10.1007/s10753-016-0484-2).
- [ 8 ] Tauber SC, Eiffert H, Brück W, et al. Septic encephalopathy and septic encephalitis[J]. *Expert Rev Anti Infect Ther*, 2017, 15(2): 121–132. DOI: [10.1080/14787210.2017.1265448](https://doi.org/10.1080/14787210.2017.1265448).
- [ 9 ] 冯清,吴龙,艾宇航,等.神经元特异性烯醇化酶、中枢神经特异蛋白与白细胞介素-6在脓毒症相关性脑病中的诊断价值[J].*中华内科杂志*,2017,56(10): 747–751. DOI: [10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2017.10.008](https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2017.10.008).  
Feng Q, Wu L, Ai YH, et al. The diagnostic value of neuron-specific enolase, central nervous system specific protein and interleukin-6 in sepsis-associated encephalopathy[J]. *Chin J Internal Med*, 2017, 56(10): 747–751. DOI: [10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2017.10.008](https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2017.10.008).
- [10] Zadro C, Roussel N, Cassol E, et al. Prognostic impact of myocardial perfusion single photon emission computed tomography in patients with major extracardiac findings by computed tomography for attenuation correction[J]. *J Nucl Cardiol*, 2018, 25(5): 1574–1583. DOI: [10.1007/s12350-017-0842-y](https://doi.org/10.1007/s12350-017-0842-y).
- [11] Yang DH, Kim YH. CT myocardial perfusion imaging: current status and future perspectives[J]. *Int J Cardiovasc Imaging*, 2017, 33(7): 1009–1020. DOI: [10.1007/s10554-017-1102-6](https://doi.org/10.1007/s10554-017-1102-6).
- [12] 朱安,王旗.血脑屏障渗透性改变的细胞和分子机制研究进展[J].*中国药理学与毒理学杂志*,2017,31(9): 889–899. DOI: [10.3867/j.issn.1000-3002.2017.09.005](https://doi.org/10.3867/j.issn.1000-3002.2017.09.005).  
Zhu A, Wang Q. Research progress in cellular and molecular mechanisms related to permeability alteration of blood-brain barrier[J]. *Chin J Pharmacol Toxicol*, 2017, 31(9): 889–899. DOI: [10.3867/j.issn.1000-3002.2017.09.005](https://doi.org/10.3867/j.issn.1000-3002.2017.09.005).
- [13] 张楠,王思迪,涂盼春,等.紧密连接相关蛋白对血脑屏障通透性影响的研究进展[J].*沈阳医学院学报*,2017,19(1): 72–75. DOI: [10.16753/j.cnki.1008-2344.2017.01.023](https://doi.org/10.16753/j.cnki.1008-2344.2017.01.023).  
Zhang N, Wang SD, Tu PC, et al. Research Progress of Roles of Tight Junction Proteins Involved in the Permeability of Blood-Brain Barrier[J]. *J Shenyang Med Coll*, 2017, 19(1): 72–75. DOI: [10.16753/j.cnki.1008-2344.2017.01.023](https://doi.org/10.16753/j.cnki.1008-2344.2017.01.023).
- [14] 潘鹏宇.周细胞在蛛网膜下腔出血后血脑屏障损伤的作用及机制研究[D].重庆:第三军医大学,2017.  
Pan PY. The role and mechanism of pericyte in blood-brain barrier injury after subarachnoid hemorrhage[D]. Chongqing: Third Military Medical University, 2017.
- [15] Vandenbroucke E, Mehta D, Minshall R, et al. Regulation of endothelial junctional permeability[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2008, 1123: 134–145. DOI: [10.1196/annals.1420.016](https://doi.org/10.1196/annals.1420.016).
- [16] 占凌辉,蔡秋雅,王金领,等.血清神经元特异性烯醇化酶水平与脓毒症相关性脑病的关系[J].*内科急危重症杂志*,2013,19(2): 106, 109. DOI: [10.1176/nkjwzzz20130216](https://doi.org/10.1176/nkjwzzz20130216).  
Zhan LH, Cai QY, Wang JL, et al. The relationship between serum neuron-specific enolase level and sepsis-related encephalopathy[J]. *J Intern Intensive Med*, 2013, 19(2): 106, 109. DOI: [10.1176/nkjwzzz20130216](https://doi.org/10.1176/nkjwzzz20130216).
- [17] 张玉清.神经元特异性烯醇化酶和血清胶质纤维酸性蛋白及兴奋性氨基酸水平与中毒性脑病患者脑损伤程度相关性研究[J].*中国实用医刊*,2016,43(21): 44–46. DOI: [10.3760/cma.j.issn.1674-4756.2016.21.016](https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1674-4756.2016.21.016).  
Zhang YQ. Correlation between the brain injury in patients with toxic encephalopathy and neuron specific enolase, serum glial fibrils acidic protein and excitatory amino acids[J]. *Chin J Pract Med*, 2016, 43(21): 44–46. DOI: [10.3760/cma.j.issn.1674-4756.2016.21.016](https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1674-4756.2016.21.016).
- [18] 苏晋,祝益民,蒋宇,等.气相色谱-质谱联用技术检测脓毒症大鼠血浆氨基酸相关代谢产物的研究[J].*中华危重症急救医学*,2017,29(4): 332–336. DOI: [10.3760/cma.j.issn.2095-4352](https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.2095-4352).

- 2017.04.009.
- Su J, Zhu YM, Jiang Y, et al. Study of Plasma amino acid related metabolites of septic rats using gas chromatography-mass spectrometry[J]. *Chin Crit Care Med*, 2017, 29(4): 332–336. DOI: [10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2017.04.009](https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2017.04.009).
- [19] 张云, 蔡武, 龚建平, 等. 低剂量脑 CT 灌注成像联合 IMR 的图像质量评价[J]. *实用放射学杂志*, 2017, 33(9): 1447–1450, 1461. DOI: [10.3969/j.issn.1002-1671.2017.09.033](https://doi.org/10.3969/j.issn.1002-1671.2017.09.033). Zhang Y, Cai W, Gong JP, et al. Image quality evaluation of low-dose CT perfusion examination combined with IMR in the brain[J]. *J Pract Radiol*, 2017, 33(9): 1447–1450, 1461. DOI: [10.3969/j.issn.1002-1671.2017.09.033](https://doi.org/10.3969/j.issn.1002-1671.2017.09.033).
- [20] 方明, 郁万江, 王钦习, 等. 正常成人低剂量多层螺旋 CT 灌注成像脑血流动力学定量研究[J]. *中国医刊*, 2014, 49(10): 85–87. DOI: [10.3969/j.issn.1008-1070.2014.10.032](https://doi.org/10.3969/j.issn.1008-1070.2014.10.032). Fang M, Yu WJ, Wang QX, et al. Quantitative Study of Cerebral Hemodynamics in Normal Adults with Low Dose Multi-slice Spiral CT Perfusion Imaging[J]. *Chin J Med*, 2014, 49(10): 85–87. DOI: [10.3969/j.issn.1008-1070.2014.10.032](https://doi.org/10.3969/j.issn.1008-1070.2014.10.032).
- [21] 魏弢, 尹化斌, 吴美花. CTPI 联合 CTA 在 TIA 发病机制研究及诊断中的应用价值 [J]. *医疗卫生装备*, 2017, 38(6): 105–108. DOI: [10.7687/j.issn1003-8868.2017.04.105](https://doi.org/10.7687/j.issn1003-8868.2017.04.105). Wei T, Yin HB, Wu MH. Application value of CT perfusion imaging combined with CT angiography for pathogenesis determination and diagnosis of transient ischemic attack[J]. *Chin Med Equip J*, 2017, 38(6): 105–108. DOI: [10.7687/j.issn1003-8868.2017.04.105](https://doi.org/10.7687/j.issn1003-8868.2017.04.105).
- [22] Taccone FS, Castanares-Zapatero D, Peres-Bota D, et al. Cerebral autoregulation is influenced by carbon dioxide levels in patients with septic shock[J]. *Neurocrit Care*, 2010, 12(1): 35–42. DOI: [10.1007/s12028-009-9289-6](https://doi.org/10.1007/s12028-009-9289-6).

(收稿日期: 2018-06-21)

## · 读者 · 作者 · 编者 ·

### 关于投稿的中英文摘要的书写要求

论文是用来进行科学的研究和描述科研成果的载体。论文摘要是对论文的简短陈述, 具有不读原文就知全文的特点。摘要以供读者确定有无必要阅读论文全文, 或提供给文摘第二次文献采用, 可以独立使用, 也可以引用。摘要应着重反映研究中的创新内容和作者的独到观点, 不必列出本学科已成为常识的内容, 不要简单地重复题名中已有的信息。

1. 论著类文章摘要的内容应包括研究目的、研究方法、主要发现(包括关键性或主要的数据)和主要结论, 一般应写成四段式结构式摘要: 目的 (Objective)、方法 (Methods)、结果 (Results) 和结论 (Conclusions)。

(1) 目的: 简明指出此项工作的目的, 研究的范围。

(2) 方法: 简要说明研究课题的基本做法, 包括对象(分组及每组例数、对照例数或动物只数等)、材料和方法(包括所用药品剂量, 重复次数等)。统计方法特殊者需注明。

(3) 结果: 简要列出主要结果(需注明单位)、数据、统计学意义等, 并说明其价值和局限性。

(4) 结论: 简要说明从该项研究结果取得的正确观点、理论意义或实用价值、推广前景。

2. 综述类文章的摘要, 应包括综述的主要目的、资料来源、综述时所选择的文献量和依据、数据提炼的规则和应用方法、数据综合得出的结果和结论。可以结构式形式写出: 背景、数据来源、结果和结论。也可写成指示性或报道指示性摘要。

3. 中文摘要一般使用第三人称撰写, 建议采用“对……进行了研究”、“报告了……现状”、“进行了……调查”等记述方法标明, 不必使用“本文”、“我们”等作为主语。不列图、表, 不引用文献, 不加评论。除了公知公认者外, 摘要中首次出现的缩略语、代号等须注明全称或加以说明。

4. 中文摘要一般 250~400 字, 英文摘要与中文摘要内容原则上相对应, 但考虑到国外读者的需要, 可更详细。