

脓毒症后认知功能障碍的研究进展

张二飞^{1,2}, 李楠^{1,3}, 赵晓英^{1,4}, 闫晋琪¹, 涂可¹, 李项瑞¹, 阴弯弯¹, 闫汝虎¹, 侯立朝¹

1. 第四军医大学附属第一医院麻醉科, 陕西 西安 712300; 2. 延安大学附属医院麻醉科, 陕西 延安 716000;

3. 沈阳军区总医院急诊医学部全军重症(战)创伤中心实验室, 辽宁 沈阳 110016;

4. 山西医科大学第二医院麻醉科, 山西 太原 030001

摘要:脓毒症(sepsis)是机体对感染反应的失控引发危及生命的全身性疾病,特点是发病率高、病死率高、花费高。尽管有大量的研究证实了有益的治疗策略,但临床的结局并不是十分好,脓毒症的总体病死率并没有得到显著的改善。而脓毒症引起的脏器损伤,尤其是损伤脑部引发的认知功能障碍,在临床中日显突出。脓毒症引起的认知功能障碍,表现为记忆力、注意力、视觉空间能力等的下降和执行困难,使得患者的生活质量下降,社会医疗和患者看护的成本增加,给社会和家庭带来了极大的负担。因此,重视脓毒症引起的认知功能障碍的预防和治疗是有积极意义的。本文综述了脓毒症后认知功能损伤的相关研究,从流行病学、危害、发病机制和救治现状来讨论这一问题,以便能够为读者提供参考。

关键词:脓毒症;认知功能障碍;发病机制

中图分类号: R631 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-4152(2017)04-0667-05

DOI: 10.16766/j.cnki.issn.1674-4152.2017.04.038

Progress of cognitive dysfunction after sepsis ZHANG Er-fei, LI Nan, ZHAO Xiao-ying, et al. Department of Anesthesiology, the First Affiliated Hospital of the Fourth Military Medical University, Xi'an, Shanxi 710032, China

Abstract: Sepsis is a systemic disease with life-threatening organ dysfunction due to a dysregulated host response to infection, and characterized by high morbidity, high mortality and high cost. Despite of the fact that large number of studies has confirmed the beneficial therapeutic strategy, clinical results are not very satisfactory, and the overall mortality rate of sepsis has not been significantly improved. And organ damage induced by sepsis, especially cognitive dysfunction caused by brain injury resulting from sepsis is increasingly prominent in the clinic. Cognitive dysfunction caused by sepsis is performed by decline and executive dysfunctions in memory, attention, visuospatial ability and etc, thus it makes the patient's quality of life declined, makes the medical and social care costs increased, which is becoming a great burden for families and society. Therefore, the emphasis on prevention and treatment to sepsis brain injury is of great significance. This paper reviews the research on cognitive dysfunction resulting from sepsis, epidemiology, hazards, pathogenesis and treatment of the status quo to discuss this issue in order to provide reference for readers.

Key words: Sepsis; Cognitive dysfunction; Pathogenesis

脓毒症是一个复杂的全身性疾病,最新定义为机体对感染反应的失控引起的危及生命的器官功能障碍^[1]。严重的脓毒症是ICU死亡的主要原因^[2],在美国脓毒症患者的病死率约30.0%^[2];在中国,脓毒症在ICU和全院的病死率分别为28.7%和33.5%^[3]。随着医疗技术的发展,尽管脓毒症的总体病死率并没有显著改善,但脓毒症患者的存活时间得到了改善,每年全球大约有新增1400万的脓毒症幸存者^[4]。然而长期脓毒症患者有心血管事件^[5]、肾损伤^[6]和认知功能损害^[7]以及大脑功能的损害:失语、抑郁、认知功能障碍^[7]等的风险。脓毒症引发的认知功能损害表现为记忆力、注意力、视觉空间能力等的下降和执行困难^[8],认知损伤降低了生活质量,长期患病消耗了大量社会医疗资源,患者出院后需要康复治疗及护理^[9],因此大量的精力和高额的金钱投入给家庭和社会带来极大的负担^[10]。然而,脓毒症后认知功能损伤的机制和

救治策略目前并不是十分清楚,本文就脓毒症后认知功能障碍这一医学问题作一讨论,以便能够为研究者提供新的思路。

1 脓毒症后认知功能障碍的流行病学

流行病学表明,在美国每1000个人中就有3个脓症患者,而这些患者有50%收住入于ICU,脓症患者绝大部分5年内不能存活,是ICU致死的主要原因,约占ICU死亡率的10%~50%,而存活的脓症患者常伴有认知功能的损伤^[11]。脓症患者在ICU长期治疗,常常引发大脑的局灶性或者弥漫性的功能障碍,如注意力缺乏、谵妄、昏迷、认知功能的损伤等一系列临床综合征,被称为脓毒症相关性脑病(sepsis-associated encephalopathy, SAE)^[12]。约有7%~70%的脓症患者并发SAE^[11]。一项发表于新英格兰杂志的研究表明,70%以上的ICU患者出现急性脑功能障碍,包括谵妄和昏迷,且并发认知能力下降^[12],其中有50%为脓症患者^[13]。总之,在脓毒症的发病中,脑

损伤后认知功能障碍发病率高,值得重视。

2 脓毒症后认知功能障碍的临床预测方法

脓毒症后脑损伤是否有较好的预测方法呢? Gilmore EJ 等^[14]的研究表明,在严重的脓毒症后脑电图对外界刺激的反应性减弱对预测急性脑损伤有较高的价值。而且 Semmler A 等^[15]的一项临床研究表明,与健康对照相比,脓毒症幸存者在言语学习和记忆中显示出认知缺陷并且左侧海马体积显著减少(与健康对照相比,发现左侧海马萎缩);以及 ICU 中脓毒症和非脓毒症患者在 EEG 中具有更多的低频活动,揭示出非特异性脑功能障碍,因此 EEG 在预测脑功能障碍方面有一定的价值。Morandi A 等^[16]的前瞻性队列研究表明:谵妄持续存在的时间是重症监护病房中幸存者长期认知障碍的预测因子,并且谵妄存在的时间越长,核磁检测患者脑白质的完整性破坏越严重,相关的认知评估就越差。因此,通过评估脓症患者谵妄持续的时间来预测其认知功能损伤的程度值得临床应用。Al Khalaf MS 等^[17]的研究还表明长期的慢性危重病(包含有脓毒症)引发的长期认知功能损害与高龄和疾病的严重程度密切相关;年龄越大,脓毒症并存的器官障碍越严重,其中认知损伤也越严重。此外, Jackson JC 等^[18]的临床研究表明,应用功能性核磁共振成像(functional magnetic resonance imaging, fMRI)检测大脑的激活状态来判别脑的神经功能状态;危重患者出院后3个月的 fMRI 成像与其神经功能状态密切相关,在 N-back task(工作记忆模式)检测中 fMRI 能够较好的预测脑功能损伤的发生及程度。相同的研究报道在脓毒症导致的认知功能损伤的人群中经 fMRI 检测发现不同的脑区有异常的电活动^[19]。因此重点监测老年脓毒症患者的谵妄持续时间、脑电图和实行 fMRI 检测大脑的激活状态也许在临床中预测脓毒症后认知功能障碍是有价值的,为临床中应用不同的方法来监测脓毒症患者的脑功能状态指导临床治疗防止认知功能的损伤,提供了新的思路。

3 脓毒症后认知功能障碍的危害

ICU 中危重病的幸存者常常伴随长期的认知障碍、抑郁症、创伤后应激障碍、精神错乱和记忆存储损伤,最终导致生活质量下降。在一项国际上的多中心研究表明,ICU 中的脓症患者有 41.6% 不能独立生活(其中 22.7% 在家且需要帮助,5.1% 在疗养院或康复中心,5.3% 在急症护理医院);患病6个月时的生活质量差,如活动、日常生活和自我护理方面受限,发生率分别为 37.4%、43.7% 和 20.5%,并且也观察到生活质量低下者高发于脓毒症伴休克者;有超过 45.0% 的活动性和自我护理受限的患者在 6 个月时死亡^[20]。此外多项的临床前瞻性队列研究表明,长期认知功能

损害引起显著的生活质量下降,表现为生理机能下降、日常社会生活能力下降、情绪异常等^[8]。我国的一项临床研究也表明,在 ICU 中的 112 名脓症患者和 112 名非脓症患者大于 6 年的存活率分别为 58.9% 和 71.4%,且尽管二者长期健康相关的生活质量(long-term health-related quality of life, HRQOL)相比并没有统计学意义,但前者与社区对照相比有显著的和临床意义上的 HRQOL 降低(较低的身体活动性、活力下降、心理不健康等)^[21]。生活质量的下降,使得护理看护需求增加。一项 2011 年 2 月—2014 年 12 月的有关在 ICU 的脓毒症患者的随机对照临床试验研究表明,长期脓毒症幸存者 HRQOL 下降和初级护理需求增加^[22]。因此,脓症患者出院后的长期支持治疗和护理看护增加,需要财力和人力大大投入,成为了家庭和社会的严重负担,尤其是在发达的工业化国家其是主要的卫生经济负担^[23]。因此,需要高度重视脓症患者认知功能损伤带来的危害,并积极的探索其防治的策略,以改善患者的生存质量和减轻国家和个人的负担。

4 脓毒症后认知功能损伤的发病机制

4.1 血脑屏障的破坏 在脓毒症疾病发展中,血脑屏障的破坏是引起脓毒症后认知功能损伤的重要原因^[24]。研究表明:基质金属蛋白酶-2 和基质金属蛋白酶-9 的激活破坏了血脑屏障^[25],外周的白细胞进入中枢,激活胶质细胞,引起神经炎症反应,最终导致认知功能损伤,因此,抑制基质金属蛋白酶-2 和基质金属蛋白酶-9 可显著改善脓毒症导致的认知功能损伤^[26]。脓毒症导致血脑屏障中内皮细胞间的紧密连接蛋白 3 和 5 的减少也是其导致血脑屏障破坏的原因之一^[27]。血脑屏障破坏后,可以导致脑的神经炎症反应,在一项用脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)和盲肠结扎穿孔(cecal ligation and puncture, CLP)诱导的脓毒症动物实验研究中发现,脓毒症导致血脑屏障不完整,引起 NK 细胞通过血脑屏障进入脑内,趋化中性粒细胞的集聚,引发脑的神经炎症反应,最终导致认知功能障碍^[28]。因此,脓毒症引发血脑屏障的破坏是其导致脑损伤的重要机制。维持和改善脓毒症中血脑屏障的完整性是治疗其诱发认知功能障碍的一个有力靶点。

4.2 海马区氧化应激和炎症损伤 研究表明人类大脑的海马区对记忆、空间处理和场景建设非常重要,并揭示了其对认知的重要性^[29]。大量的研究证明海马区的损伤引发了认知功能障碍^[30]。在一项临床观察中发现,ICU 的脓毒症幸存者同健康者相比左侧海马萎缩,揭示或许海马的结构改变与脓毒症导致的认知功能改变有关^[15]。相同的研究也表明,脓毒症诱发脑部尤其是海马区的急性期炎症和氧化应激损伤是导致

认知缺陷和神经退化的重要机制^[31]。那脓毒症中,脑部急性炎症和氧化应激是怎么发生的呢?脓毒症导致血脑屏障的破坏,内毒素及外周的炎性因子入脑,激活中枢神经系统中一氧化氮合酶(nitric oxide synthase, NOS),产生大量的NO诱发神经突触的减少和激活小胶质细胞释放大量的炎性因子^[32],以及诱发氮自由基和氧自由基的大量产生,引起神经细胞能量产生受限,使得线粒体合成减少,最终诱发神经细胞的凋亡和神经系统的能量障碍导致认知损伤,而产生长期的认知功能障碍^[33]。因此,瞄准降低脓毒症中脑部的炎症和氧化应激损伤是治疗脓毒症后认知功能障碍的一个有前途的方面。

4.3 海马区小胶质细胞的激活 小胶质细胞是中枢神经系统中的免疫细胞,在脓毒症引起认知功能损伤中发挥了重要的作用。在CLP诱导的脓毒症大鼠中,激活的小胶质细胞显著增加了大鼠脑中海马区的氧化应激水平和炎症反应,从而引起了长期认知功能损伤的发生和发展^[34]。激活的小胶质细胞分泌出大量的IL-1 β ,激活其受体引起海马区兴奋性突触数量的减少,从而导致认知功能的损伤^[35]。在综述性的研究中表明,严重的脓毒症中,细菌细胞壁成分(如:LPS)激活外周先天免疫系统,产生炎症介质包括细胞因子、趋化因子、补体和一氧化氮等,这些炎症介质损伤内皮细胞破坏血脑屏障,外周免疫细胞迁移向脑,小胶质细胞和星形胶质细胞局部活化,产生炎性因子,导致神经元功能障碍,最终致细胞死亡,引发神经功能障碍和认知功能损伤^[25]。因此,通过调节小胶质细胞的活化降低炎症反应可能成为一个新的治疗认知损伤的靶点,值得去探索。

总之,脓毒症导致外周免疫系统激活、炎性介质释放以及细菌壁成分如内毒素等损伤血脑屏障,使得外周免疫细胞和炎症因子、细菌壁成分迁移入大脑,激活小胶质细胞而引发脑的炎症反应和氧化损伤,尤其是海马区的损伤,最终导致认知功能障碍。

5 脓毒症后认知功能障碍的治疗

5.1 临床治疗现状 临床上目前尚无较好的治疗措施,主要采取预防和支持治疗为主,如纠正低氧、电解质酸碱紊乱及维持酸碱平衡等。研究认为谵妄存在的时间是预测严重疾病患者认知损伤的独立因素^[36]。因此在疾病的早期积极评估和处理谵妄,制定预防和治疗策略是非常重要的,如术中用药物镇静,苯二氮草类、右美托咪定等镇静药均有益处^[11]。一项前瞻性队列研究也表明美国老年严重脓毒症存活者的住院期间抑郁状态与其出院后认知功能的损害并不相关,但在住院期间对抑郁提前干预或许能够改善脓毒症诱发的认知损害的结果^[37]。因此,尽早干预脓毒症患者的

心理状态对于改善其认知损伤是有益的。另一个小范围的研究表明危重病患者在ICU进行包括定向、记忆和注意力的练习(例如,正向和反向数字跨度、矩阵谜题、字母数字序列、识别类别),每日身体康复下地活动锻炼,患者出院后进行为期12周的家中认知康复计划,均显示出了益处^[38]。因此,积极的早期功能锻炼干预对治疗脓毒症引起的认知损伤有极大的益处。此外,脓毒症引发的急性脑部炎性损伤和小胶质细胞激活是导致认知功能障碍重要机制,一项临床实验研究表明他汀类药物用于预防脓毒症或者脑损伤引起的谵妄,其是通过减轻神经炎症和重新调节小胶质活化的表型,增强抗炎表型,从而减轻谵妄和其相关的认知损伤^[39],显示出了较好的临床应用益处。总之,临床治疗策略目前效果局限,需要进一步积极地寻找更有力量的方法。

5.2 动物实验治疗策略的探索 在实验室治疗脓毒症认知功能损伤的研究中,主要集中于海马区抗氧化和减轻炎性损伤及抑制小胶质细胞激活方面。

抗氧化治疗。研究者使用吸入氢气和输入富含氢的生理盐水来降低脓毒症大鼠海马区的氧化应激水平,发现能够减轻脓毒症引起的认知功能损伤和神经元的凋亡^[40]。氧化应激常常增加线粒体的功能障碍,那么改善线粒体功能是否可以减轻脓毒症引起的认知损伤呢?研究表明给予线粒体靶向蛋白能够逆转线粒体功能障碍和脓毒症脑病中的认知功能障碍^[41]。Omi/HtrA2是氧化应激下促细胞凋亡线粒体丝氨酸蛋白酶,使用其抑制剂能够明显减轻了脓毒症大鼠海马区的氧化应激损伤,改善认知功能障碍^[42]。而且通过减轻脑组织中氧化应激的水平同样能够减轻认知功能的损伤,如小胶质细胞的调节剂JWH133和毒扁豆碱^[43]应用于脓毒症鼠,能够显著降低脓毒症脑病中脑区的炎症反应和氧化应激水平,并减轻认知功能损伤。Ji MH等^[44]的研究也表明,给予脓毒症小鼠静脉注射小清蛋白抑制了激活的NADPH氧化酶,抑制了脑区中的氧化应激水平,减轻了脑中的炎症反应和氧化损伤,在一定程度上改善了脓毒症引发的认知功能损伤。

抑制胶质细胞激活。研究表明,在LPS诱导的神经炎症中,可引起认知障碍。二甲胺四环素可降低脓毒症小鼠海马区TNF- α 和IL-1 β mRNA水平,并增加脑源性神经营养因子(brain derived neurotrophic factor, BDNF)的表达,其机制是二甲胺四环素抑制小胶质细胞和星形胶质细胞的活化,减轻神经炎症,由此而改善脓毒症引起的认知功能障碍^[45]。此外,通过IL-1 β 激活的胶质细胞是引起认知和损伤的重要途径,脓毒症诱发海马区神经细胞表达大量的IL-1 β 受体,从而减少神经元突触后长时程电位,诱发认知损伤,给予IL-

1β 受体抑制剂后,明显预防了脓毒症脑病诱发的海马区突触的功能损伤,改善了脓毒症小鼠 10 d 后血脑屏障通透性和海马区的炎性反应,减轻脓毒症引起的认知损伤^[46]。

总之,实验研究集中于大脑皮质和海马区的抗氧化、减轻炎性损伤、调制小胶质细胞的激活状态,以减轻神经细胞的损伤,改善认知功能障碍。

6 总 结

随着医疗技术的进步,脓毒症患者的生存时间增加,但脓毒症所致的长期认知功能下降,影响了患者的康复,需要长期照顾,成为了显著的公共卫生问题。但目前对于脓毒症引起的认知功能损害的发病机制并不是十分清楚,其救治措施也收效甚微,因此救治脓毒症后认知功能损伤的治疗是迫切的,在此呼吁医务工作者能够重视脓毒症后认知功能障碍的防治。

参考文献

[1] Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ, et al. Assessment of Clinical Criteria for Sepsis: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3) [J]. *Jama*, 2016, 315 (8) :762-774.

[2] Gaieski DF, Edwards JM, Kallan MJ, et al. Benchmarking the incidence and mortality of severe sepsis in the United States [J]. *Critical Care Medicine*, 2013, 41(5) :1167-1174.

[3] Zhou J, Qian C, Zhao M, et al. Epidemiology and outcome of severe sepsis and septic shock in intensive care units in mainland china [J]. *PloS One*, 2014, 9(9) :e107181.

[4] Fleischmann C, Scherag A, Adhikari NK, et al. Assessment of Global Incidence and Mortality of Hospital-treated Sepsis. Current Estimates and Limitations [J]. *American Journal of Respiratory and Critical care Medicine*, 2016, 193(3) :259-272.

[5] Ou SM, Chu H, Chao PW, et al. Long-term Mortality and Major Adverse Cardiovascular Events in Sepsis Survivors: A Nationwide Population-based Study [J]. *American Journal of Respiratory and Critical care Medicine*, 2016, 194(2) :209-217.

[6] Clark E, Bagshaw SM. Long-term risk of sepsis among survivors of acute kidney injury [J]. *Critical Care (London, England)*, 2014, 18 (1) :103.

[7] Pandharipande PP, Girard TD, Ely EW. Long-term cognitive impairment after critical illness [J]. *The New England Journal of Medicine*, 2014, 370(2) :185-186.

[8] Patel MB, Morandi A, Pandharipande PP. What's new in post-ICU cognitive impairment? [J]. *Intensive Care Medicine*, 2015, 41 (4) : 708-711.

[9] Prescott HC, Langa KM, Liu V, et al. Increased 1-year healthcare use in survivors of severe sepsis [J]. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 2014, 190(1) :62-69.

[10] Widmann CN, Heneka MT. Long-term cerebral consequences of sepsis [J]. *The Lancet Neurology*, 2014, 13(6) :630-636.

[11] Gofton TE, Young GB. Sepsis-associated encephalopathy. *Nature reviews* [J]. *Neurology*, 2012, 8(10) :557-566.

[12] Pandharipande PP, Girard TD, Jackson JC, et al. Long-term cognitive impairment after critical illness [J]. *The New England Journal of*

Medicine, 2013, 369(14) :1306-1316.

[13] Angus DC, van der Poll T. Severe sepsis and septic shock [J]. *The New England Journal of Medicine*, 2013, 369(9) :840-851.

[14] Gilmore EJ, Gaspard N, Choi HA, et al. Acute brain failure in severe sepsis: a prospective study in the medical intensive care unit utilizing continuous EEG monitoring [J]. *Intensive Care Medicine*, 2015, 41 (4) :686-694.

[15] Semmler A, Widmann CN, Okulla T, et al. Persistent cognitive impairment, hippocampal atrophy and EEG changes in sepsis survivors [J]. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 2013, 84 (1) :62-69.

[16] Morandi A, Rogers BP, Gunther ML, et al. The relationship between delirium duration, white matter integrity, and cognitive impairment in intensive care unit survivors as determined by diffusion tensor imaging: the VISIONS prospective cohort magnetic resonance imaging study [J]. *Critical Care Medicine*, 2012, 40(7) :2182-2189.

[17] Al Khalaf MS, Al Ehnidi FH, Al-Dorzi HM, et al. Determinants of functional status among survivors of severe sepsis and septic shock: One-year follow-up [J]. *Annals of Thoracic Medicine*, 2015, 10(2) : 132-136.

[18] Jackson JC, Morandi A, Girard TD, et al. Functional brain imaging in survivors of critical illness: A prospective feasibility study and exploration of the association between delirium and brain activation patterns [J]. *Journal of Critical Care*, 2015, 30(3) :653. e651-657.

[19] Gotz T, Gunther A, Witte OW, et al. Long-term sequelae of severe sepsis: cognitive impairment and structural brain alterations-an MRI study (LossCog MRI) [J]. *BMC Neurology*, 2014, 14:145.

[20] Yende S, Austin S, Rhodes A, et al. Long-Term Quality of Life Among Survivors of Severe Sepsis: Analyses of Two International Trials [J]. *Critical Care Medicine*, 2016, 44(8) :1461-1467.

[21] Zhang K, Mao X, Fang Q, et al. Impaired long-term quality of life in survivors of severe sepsis: Chinese multicenter study over 6 years [J]. *Der Anaesthesist*, 2013, 62(12) :995-1002.

[22] Schmidt K, Worrack S, Von Korff M, et al. Effect of a Primary Care Management Intervention on Mental Health-Related Quality of Life Among Survivors of Sepsis: A Randomized Clinical Trial [J]. *Jama*, 2016, 315(24) :2703-2711.

[23] Tsertsivadze A, Royle P, Seedat F, et al. Community-onset sepsis and its public health burden: a systematic review [J]. *Systematic Reviews*, 2016(5) :81-99.

[24] Esen F, Senturk E, Ozcan PE, et al. Intravenous immunoglobulins prevent the breakdown of the blood-brain barrier in experimentally induced sepsis [J]. *Critical Care Medicine*, 2012, 40(4) :1214-1220.

[25] Michels M, Steckert AV, Quevedo J, et al. Mechanisms of long-term cognitive dysfunction of sepsis: from blood-borne leukocytes to glial cells [J]. *Intensive Care Medicine Experimental*, 2015, 3(1) :30.

[26] Dal-Pizzol F, Rojas HA, dos Santos EM, et al. Matrix metalloproteinase-2 and metalloproteinase-9 activities are associated with blood-brain barrier dysfunction in an animal model of severe sepsis [J]. *Molecular Neurobiology*, 2013, 48(1) :62-70.

[27] Yang CH, Kao MC, Shih PC, et al. Simvastatin attenuates sepsis-induced blood-brain barrier integrity loss [J]. *The Journal of Surgical Research*, 2015, 194(2) :591-598.

[28] He H, Geng T, Chen P, et al. NK cells promote neutrophil recruitment

- in the brain during sepsis-induced neuroinflammation[J]. Scientific Reports, 2016, 6: 27711.
- [29] Kim S, Dede AJ, Hopkins RO, et al. Memory, scene construction, and the human hippocampus[J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2015, 112(15): 4767-4772.
- [30] Moodley K, Minati L, Contarino V, et al. Diagnostic differentiation of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease using a hippocampus-dependent test of spatial memory[J]. Hippocampus, 2015, 25(8): 939-951.
- [31] Schwalm MT, Pasquali M, Miguel SP, et al. Acute brain inflammation and oxidative damage are related to long-term cognitive deficits and markers of neurodegeneration in sepsis-survivor rats[J]. Molecular Neurobiology, 2014, 49(1): 380-385.
- [32] Michels M, Danielski LG, Dal-Pizzol F, et al. Neuroinflammation: microglial activation during sepsis[J]. Current Neurovascular Research, 2014, 11(3): 262-270.
- [33] An L, Li Z, Yang Z, et al. Melamine induced cognitive impairment associated with oxidative damage in rat's hippocampus[J]. Pharmacology Biochemistry and Behavior, 2012, 102(2): 196-202.
- [34] Michels M, Vieira AS, Vuolo F, et al. The role of microglia activation in the development of sepsis-induced long-term cognitive impairment[J]. Brain Behavior and Immunity, 2015, 43: 54-59.
- [35] Moraes CA, Santos G, de Sampaio e Spohr TC, et al. Activated Microglia-Induced Deficits in Excitatory Synapses Through IL-1 β ; Implications for Cognitive Impairment in Sepsis[J]. Molecular Neurobiology, 2015, 52(1): 653-663.
- [36] Girard TD, Jackson JC, Pandharipande PP, et al. Delirium as a predictor of long-term cognitive impairment in survivors of critical illness[J]. Critical Care Medicine, 2010, 38(7): 1513-1520.
- [37] Davydov DS, Hough CL, Langa KM, et al. Symptoms of depression in survivors of severe sepsis: a prospective cohort study of older Americans[J]. Am J Geriatr Psychiatry, 2013, 21(9): 887-897.
- [38] Brummel NE, Jackson JC, Girard TD, et al. A combined early cognitive and physical rehabilitation program for people who are critically ill: the activity and cognitive therapy in the intensive care unit (ACT-ICU) trial[J]. Physical Therapy, 2012, 92(12): 1580-1592.
- [39] Morandi A, Hughes CG, Girard TD, et al. Statins and brain dysfunction: a hypothesis to reduce the burden of cognitive impairment in patients who are critically ill[J]. Chest, 2011, 140(3): 580-585.
- [40] Liu L, Xie K, Chen H, et al. Inhalation of hydrogen gas attenuates brain injury in mice with cecal ligation and puncture via inhibiting neuroinflammation, oxidative stress and neuronal apoptosis[J]. Brain Research, 2014(1589): 78-92.
- [41] Wu J, Zhang M, Hao S, et al. Mitochondria-Targeted Peptide Reverses Mitochondrial Dysfunction and Cognitive Deficits in Sepsis-Associated Encephalopathy[J]. Molecular Neurobiology, 2015, 52(1): 783-791.
- [42] Hu Y, Huang M, Wang P, et al. Ucf-101 protects against cerebral oxidative injury and cognitive impairment in septic rat[J]. International Immunopharmacology, 2013, 16(1): 108-113.
- [43] Gamal M, Moawad J, Rashed L, et al. Evaluation of the effects of Es-erine and JWH-133 on brain dysfunction associated with experimental endotoxemia[J]. Journal of Neuroimmunology, 2015(281): 9-16.
- [44] Ji MH, Qiu LL, Tang H, et al. Sepsis-induced selective parvalbumin interneuron phenotype loss and cognitive impairments may be mediated by NADPH oxidase 2 activation in mice[J]. Journal of Neuroinflammation, 2015(12): 182-196.
- [45] Hou Y, Xie G, Liu X, et al. Minocycline protects against lipopolysaccharide-induced cognitive impairment in mice[J]. Psychopharmacology, 2016, 233(5): 905-916.
- [46] Mina F, Comim CM, Domingui D, et al. IL-1 β involvement in cognitive impairment after sepsis[J]. Molecular Neurobiology, 2014, 49(2): 1069-1076.

(本文编辑:季群)

收稿日期:2016-08-03

(上接第557页)

- [4] 黄迪, 高艳丽, 李孟圈, 等. 新辅助化疗 TAC 方案治疗妊娠期乳腺癌的效果评价[J]. 河南医学研究, 2016, 25(3): 446-448.
- [5] 张紫杰, 郭凤娟, 张彦, 等. 超声评估乳腺癌新辅助化疗早期疗效的多因素分析[J]. 中国现代医学杂志, 2016, 26(7): 40-43.
- [6] 丁荣楣, 王平, 马丽君, 等. 替吉奥联合放疗对复发转移性乳腺癌的疗效及安全性评价[J]. 河北医药, 2016, 33(5): 687-690.
- [7] 赵莉芸, 张仁知, 周纯武, 等. 动态增强 MR 定量分析早期预测乳腺癌新辅助化疗疗效的研究[J]. 中华放射学杂志, 2013, 47(8): 704-708.
- [8] 姜金杰, 席芊. MRI 动态增强定量分析早期预测乳腺癌患者 NAC 疗效的可行性[J]. 中国老年学杂志, 2014, 34(15): 4119-4121.
- [9] Santos DW, Jr FP, Jr GC, et al. Potential application value of Doppler ultrasonography in neoadjuvant chemotherapy for breast cancer[J]. Minerva Ginecol, 2016, 68(4): 405-411.
- [10] Jing H, Cheng W, Li ZY, et al. Early Evaluation of Relative Changes in Tumor Stiffness by Shear Wave Elastography Predicts the Response to Neoadjuvant Chemotherapy in Patients With Breast Cancer[J]. J Ultrasound Med, 2016, 35(8): 1619-1627.
- [11] 周美琪, 陈海龙, 胡跃, 等. 早期乳腺癌前哨淋巴结活检临床实践指南更新及展望[J]. 浙江大学学报(医学版), 2014, 43(4): 381-387.
- [12] 钟延法. 乳腺癌患者血浆 IL-6、IL-8、TNF- α 水平变化及其临床意义[J]. 山东医药, 2016, 56(30): 82-84.
- [13] 林智蔚, 苏静. 三阴性乳腺癌应用 TAC 方案术前化疗的临床疗效观察[J]. 肿瘤基础与临床, 2016, 29(2): 154-156.
- [14] 杨丽, 张春霞, 王文超, 等. 人表皮生长因子受体-2 与细胞增殖抗原 Ki67 在乳腺癌中表达及临床意义[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2015, 29(2): 166-168.
- [15] 张紫杰, 郭凤娟, 张彦, 等. 超声评估乳腺癌新辅助化疗早期疗效的多因素分析[J]. 中国现代医学杂志, 2016, 26(7): 40-43.
- [16] Alba E, Lluch A, Ribelles N, et al. High Proliferation Predicts Pathological Complete Response to Neoadjuvant Chemotherapy in Early Breast Cancer[J]. Oncologist, 2016, 21(6): 778.
- [17] 陆婧, 任宇, 杨伟明, 等. 免疫磁珠法分离乳腺癌患者外周血 CD4⁺CD25⁺CD127^{dim/-}调节性 T 细胞的研究[J]. 贵州医药, 2015, 39(9): 833-834.
- [18] Guedes C Jr, Santos D, Fernandes PC Jr, et al. Can the power Doppler mode predict tumor response in neoadjuvant chemotherapy breast cancer patients according to the intrinsic tumor subtypes? [J]. Minerva Ginecol, 2016, 68(5): 621-662.

(本文编辑:陈子康)

收稿日期:2016-08-31