[43] 李颉, 郑步云, 王劲峰. 2008-2018 年中国手足口病时空分异特征[J]. 地球信息科学学报, 2021,23(3): 419-430.
[44] KOU Z, JIA J, LIU X, et al. Epidemiological characteristics and spatial-temporal clusters of hand, foot, and mouth disease in Qingdao city, China, 2013-2018 [J]. PLoS One, 2020, 15(6): e233914.
[45] 陈纯, 谢华萍, 汪慧, 等. 2013-2017 年广东省广州市肠道病毒 71 型感染所致手足口病病例的流行特征分析[J]. 疾病监测, 2019, 34(8): 737-740.
[46] LI J, SUN Y, Du Y, et al. Characterization of coxsackievirus A6- and enterovirus 71-associated hand foot and mouth disease in Beijing, China, from 2013 to 2015 [J]. Front Microbiol, 2016, 7: 391.
[47] WANG Z, LV H, ZHU W, et al. Epidemiologic features of enterovirus 71-associated hand-foot-and-mouth disease from 2009 to 2013 in Zhejiang, China [J]. Int J Environ Res Public Health, 2016, 14(1): 33.
[48] GONZALEZ G, CARR M J, KOBAYASHI M, et al. Enterovirus-associated hand-foot and mouth disease and neurological complications in Japan and the rest of the world [J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(20): 5201.
[49] CHEN M, JU Y, CHEN M, et al. Epidemiological and genetic characteristics of EV71 in hand, foot, and mouth disease in Guangxi, Southern China, from 2010 to 2015 [J]. PLoS One, 2017, 12(12): e188640.
[50] YANG Y, YOU E, WU J, et al. Effects of relative humidity on childhood hand, foot, and mouth disease reinfection in Hefei, China [J]. Sci Total Environ, 2018, 630: 820-826.
[51] DU Z, LAWRENCE W R, ZHANG W, et al. Interactions between climate factors and air pollution on daily HFMD cases: a time series study in Guangdong, China [J]. Sci Total Environ, 2019, 656: 1358-1364. doi: 10.1016/j.scitotenv.2018.11.391.
[52] 刘洋, 李刚, 高燕琳, 等. 北京市手足口病流行特征分析及气象因素对其发病的影响[J]. 公共卫生与预防医学, 2021, 32(4): 12-17.
[53] HUANG J, CHEN S, WU Y, et al. Quantifying the influence of temperature on hand, foot and mouth disease incidence in Wuhan, central China [J]. Sci Rep, 2018, 8(1): 1934.
[54] QI H, LI Y, ZHANG J, et al. Quantifying the risk of hand, foot, and mouth disease (HFMD) attributable to meteorological factors in East China: a time series modelling study [J]. Sci Total Environ, 2020, 728(3): 138548.
[55] DU Z, HUANG Y, LAWRENCE W R, et al. Leading enterovirus genotypes causing hand, foot, and mouth disease in Guangzhou, China: relationship with climate and vaccination against EV71 [J]. Int J Environ Res Public Health, 2021, 18(1): 292.
[56] YEN T Y, SHIH W L, HUANG Y C, et al. Polymorphisms in enterovirus 71 receptors associated with susceptibility and clinical severity [J]. PLoS One, 2018, 13(11): e206769.
[57] YAMAYOSHI S, IIZUKA S, YAMASHITA T, et al. Human *SCARB2*-dependent infection by coxsackievirus A7, A14, and A16 and enterovirus 71 [J]. J Virol, 2012, 86(10): 5686-5696.
[58] WANG X, LIU H, LI Y, et al. Relationship between polymorphism of receptor *SCARB2* gene and clinical severity of enterovirus-71 associated hand-foot-mouth disease [J]. Virol J, 2021, 18(1): 132.
[59] CHANG L Y, CHANG I S, CHEN W J, et al. *HLA-A33* is associated with susceptibility to enterovirus 71 infection [J]. Pediatrics, 2008, 122(6): 1271-1276.
[60] BO Y C, SONG C, WANG J F, et al. Using an autologistic regression model to identify spatial risk factors and spatial risk patterns of hand, foot and mouth disease (HFMD) in Mainland China [J]. BMC Public Health, 2014, 14(1): 1-13.
[61] HU Y, XU L, PAN H, et al. Transmission center and driving factors of hand, foot, and mouth disease in China: a combined analysis [J]. PLoS Negl Trop Dis, 2020, 14(3): e8070.

(编辑:杨丹)
(收稿日期:2021-09-07 修回日期:2022-02-15)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2024.02.014

· 综述 ·

急性呼吸窘迫综合征后认知功能障碍研究进展

刘艳玲,党红星(重庆医科大学附属儿童医院,儿童发育疾病研究教育部重点实验室,国家儿童健康与疾病临床医学研究中心,儿童发育重大疾病国家国际科技合作基地,儿科学重庆市重点实验室,重庆 400014)

[中图分类号]R748 [文献标识码]A [文章编号]1672-108X(2024)02-0055-06

Progress of Cognitive Impairment after Acute Respiratory Distress Syndrome

Liu Yanling, Dang Hongxing (*Children's Hospital of Chongqing Medical University, Ministry of Education Key Laboratory of Child Development and Disorders, National Clinical Research Center for Child Health and Disorders, China International Science and Technology Cooperation Base of Child Development and Critical Disorders, Chongqing Key Laboratory of Pediatrics, Chongqing* 400014, *China*)

作者简介:刘艳玲(1996.03-),女,硕士,住院医师,主要从事儿童呼吸系统疾病与危重症研究,E-mail: liuyanling23@163.com。
通信作者:党红星(1976.06-),男,博士,副教授,主要从事儿童危重症研究,E-mail: dhxdoc@163.com。

急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome, ARDS)患者在出院时几乎均存在不同程度的认知功能损害,严重影响了 ARDS 存活者的远期预后和生活质量,加重了家庭及社会医疗负担。本文探讨了 ARDS 后认知功能障碍的影响因素、病理生理学机制及可能降低认知功能障碍发生风险的干预措施,以提高 ARDS 存活者的生存质量。

1　流行病学

ARDS 患者人数不断增加,且具有较高的病死率及致残率,病死率高达 46%[1]。2016 年 Bellani G 等[2]对多个国家的重症监护室(ICU)进行调查发现,ARDS 患者占 ICU 住院总人数的 10.4%,机械通气中有 23.4%为 ARDS 患者。ARDS 存活者的认知功能障碍患病率出院时为 70%~100%,1 年时为 46%~80%,5 年时仍有 20%;抑郁和创伤后应激障碍(post-traumatic stress disorder, PTSD)等问题也常见[3]。认知功能障碍主要表现在注意力、记忆、语言流畅性、视觉-空间结构和执行功能方面,损害的严重程度从轻微到非常明显,影响患者的生活质量,可致残、使患者丧失生活自理及工作能力。

2　常用认知功能评估工具

不同研究对 ARDS 存活结局的评估方法不同,简易智能状态量表(mini-mental state examination, MMSE)作为一种常见的认知筛查测试,用于识别 ARDS 存活者认知功能损害时,与神经心理学测试对整体认知障碍的结果是一致的,但敏感性只有 19%~37%[4]。由于 ICU 部分患者不能完全参与测试过程,MMSE 不能很好地区分发生 ARDS 前已存在认知障碍的患者和 ARDS 后出现新认知症状的患者,需要使用更加敏感的量表来辨别不同类型和不同时间发生的认知障碍。IUC 意识模糊评估法(confusion assessment method for ICU, CAM-ICU)[5]用于检测机械通气患者的谵妄具有很高的敏感性和特异性,包括解决精神状态变化、注意力不集中、思维混乱和患者意识水平变化等问题。中文版约翰霍普金斯适应性认知测试(adapted cognitive exam, ACE)对神经科 ICU 患者认知障碍的筛查可靠且有效[6],可全面量化评估 ICU 患者的认知功能状态,推测其也可用于 ARDS 患者的认知障碍筛查。然而,这几种评估方法都无法提供任何关于患者在 ARDS 发病前的认知状态。确定真正影响 ARDS 后认知功能的因素需要区分 ARDS 发病前已存在的认知障碍和 ARDS 后出现的新认知障碍。在没有相关病史和患者无法配合评估的情况下,修改后的痴呆评定量表(modified blessed dementia rating scale, mBDRS)和老年人认知衰退信息问卷(informant questionnaire on cognitive decline in elderly, IQCODE)可用于筛查病前已存在的认知损害[7]。其中 IQCODE 具有更高的灵敏度,而 mBDRS 则需要更多患者自身的参与,不能由家属替代完成。对 ARDS 患者病程中和出院后的长期随访,目前的评估工具还存在许多不足,制定针对不同时期、不同类型的认知功能障碍评估工具,有利于早期识别发生 ARDS 后认知功能下降,指导临床治疗决策和保健服务。见表 1。

表 1　常用认知评估工具

评估工具	适用对象	评估内容	优点	缺点
MMSE	临床常用的标准化认知评估测试,尤其适用于老年患者	11 个条目(总分 30 分):时间定向力(5 分)、地点定向力(5 分)、及时记忆力(3 分)、注意力与计算力(5 分)、短期记忆力(3 分)、命名(2 分)、理解力(3 分)、跟读(1 分)、阅读(1 分)、书面表达(1 分)及画图(1 分)。其中,0~17 分为重度认知功能障碍,18~23 分为中度认知功能障碍,24~30 分为无认知功能障碍	(1)操作简单,耗时短;(2)中重度认知损害假阴性率低	(1)受年龄和文化程度影响大;(2)语言测查项目较多,对额叶及右半球病变所致认知功能障碍不敏感;(3)对早期痴呆,特别是轻度认知损伤敏感度较低
CAM-ICU	筛查 ICU 谵妄的金标准,用于 ICU 机械通气无法在语言上配合的患者,也可用于困难群体如阿尔茨海默病患者和>65 岁老年患者	先完成 Richmond 躁动-镇静量表(RASS)评分,再完成 CAM-ICU 的 4 个特征评估:(1)意识状态变化;(2)注意力不集中;(3)思维混乱;(4)意识水平变化。若(1)和(2)均为阳性,加上(3)或(4)阳性,表示存在谵妄	(1)诊断谵妄和意识模糊敏感度高,适用范围广;(2)无需患者语言配合	仅用于意识评估,不能直接反映认知状态
ACE	ICU 患者	涉及定向力、语言能力、模仿能力、注意力与计算力、记忆力等的 25 个题目,总分 100 分。正常的最佳截值为 90.5 分,关于分度的参考值暂缺乏数据	可评估整体认知功能且无需语言配合	尚缺乏轻、中、重度认知障碍的截值数据
mBDRS	筛查 ICU 老年患者入院前已存在的认知损害,或用于阿尔茨海默病患者的诊断	记忆、金钱管理、定向能力、日常活动和人格变化	筛查 ARDS 发病前已存在的认知损害	需患者自身参与
IQCODE	≥60 岁老年早期认知功能损害筛查	近期记忆力和远期记忆力、空间和时间定向力、计算力、学习能力和执行能力。知情者根据问卷 16 项问题对患者进行评价,认知水平改变程度分为 5 个等级,最终得分为 16 项得分的平均分,分值<3.19 分可除外轻度认知功能障碍,>3.31 分提示轻度阿尔茨海默病可能,>3.25 分提示日常生活能力受损	(1)简便易行,敏感度高;(2)受年龄和文化程度影响较小;(3)避免患者自身因素的影响;(4)可筛查早期认知损害	需知情者配合完成,受知情者主观因素影响,不能反映受检者当前认知状态

3　ARDS 后发生认知功能障碍的影响因素

影响 ARDS 后发生认知障碍的因素包括患者的人口学因素(年龄、文化程度、合并症等),不可逆的临床因素(神经系统损伤病史、既往已存在的认知损害)和治疗措施可能导致的并发症[8]。其中,谵妄是治疗过程中最常见的并发症,镇静和机械通气对血流动力学具有不同程度的影响,镇静、机械通气持续时间和 ICU 住院时间都与 ARDS 后发生认知功能障碍有关。ARDS 患者具有很大的临床异质性,急性脑损伤所致的 ARDS 与其他类型的 ARDS 不同,患者可能会不同程度地暴露于这些因素,比如 ARDS 前已存在的认知损害多见于老年患者,

炎性因子水平较高的患者体内存在更加严重的炎症激活反应,疾病的整体严重程度则影响机械通气时间和病死率。

3.1 既往认知功能障碍

预先存在的认知损害(pre-existing cognitive impairment, PCI)是一个广泛的术语,指的是痴呆症或其他认知损害在入院前以慢性形式存在。ICU 患者中 PCI 的发生率很高,PCI 是危重患者发生长期认知功能障碍的主要危险因素。ICU 有 1/3 的老年患者在患病前已存在认知障碍,但有时临床医师并不能获得与此有关的病史信息。阿尔茨海默病以脑部 β 淀粉样蛋白沉积为特点,是常见的认知障碍类型[9]。重大疾病和手术都与慢性神经退行性疾病(如阿尔茨海默病)的发病机制增强有关,在发生 ARDS 的情况下,阿尔茨海默病患者发病机制增强的结果就是认知功能恶化。在儿科重症监护病房(PICU)中,入院前已存在认知障碍的儿童约 25%[10]。同时,PCI 也是危重症患者发生谵妄的危险因素之一。

3.2 谵妄

谵妄是一种感官或意识水平的紊乱,在 ICU 患者中谵妄的总发生率高达 30%。谵妄的发生与患者病前的健康状况、此次疾病的严重程度、药物暴露和环境均有关。在证实病前没有认知障碍的患者中,一项研究发现住院本身与发生痴呆和谵妄的可能性显著相关,且这种认知下降是突然发生的过程[11]。谵妄是 ARDS 后认知下降的预测因素,且谵妄的持续时间与认知障碍的严重程度相关[12]。PICU 有 70%的患儿在入院后 3 天内就已经发生谵妄,发育迟缓是谵妄发生的独立预测因素[13]。在>65 岁老年危重病患者中,年龄每增加 1 岁发生谵妄的风险增加 2%,阿尔茨海默病患者发生谵妄的风险加倍[14]。最近基于病理学的研究证实了谵妄相关的认知衰退加速,独立于先前存在的阿尔茨海默病病理生理改变[15]。Girard T D 等[12]将 ICU 中发生的谵妄分为 5 种亚型:镇静相关型、低氧型、脓毒症/炎症型、代谢型和未分类型。其中,除代谢型以外的其他类型均与认知功能下降有关,>1/2 的重症患者同时存在 2 种及以上类型的谵妄。除了谵妄,危重病后早期抑郁症也与并存的长期认知功能损害相关[16]。

3.3 镇静

进行有创机械通气的 ARDS 患者镇静和镇痛药物暴露增加,镇静和镇痛药物的使用与谵妄的发生有关。在谵妄的分型中,镇静相关型谵妄是最常见的[12]。不同类型的镇静/镇痛药物作用机制不同,对认知功能损害的影响也不同。在重症患者中,劳拉西泮的血浆浓度较高与谵妄的发生有关,苯二氮䓬类药物通过增加 γ-氨基丁酸(GABA)的活性,从而增加谵妄发生的风险[17]。由于右美托咪定是通过作用于中枢 α_2 受体发挥作用,所以不会导致谵妄的发生,且与苯二氮䓬类镇静剂相比,可降低机械通气患者每日谵妄发生率[18],但持续使用镇静剂后机体的镇静清除能力受损,会增加重谵妄的发生率。应迪琪等[19]发现,高剂量(100~200 mg/kg)的丙泊酚可明显降低 SD 幼鼠的空间学习能力与记忆能力并提高脑组织中 Caspase-3 的表达。短暂的轴突损伤可能是镇静剂导致认知功能障碍的另一种机制[20]。

3.4 机械通气

目前关于机械通气(mechanical ventilation, MV)本身对危重患者长期认知功能的影响仍存在争议。1999 年 Hopkins R O 等[21]首次报道了在 ARDS 患者中 MV 与认知障碍之间的关系,发现患者在住院和出院后 1 年的随访中持续存在认知障碍。一项前瞻性观察性研究[22]发现,认知功能较差的患者 MV 时间明显延长。ARDS 患者在 MV 延长人群中占比较大,其功能障碍主要表现为注意力、记忆、语言流畅性、视觉-空间结构和执行功能的下降。实验室和临床证据均表明,MV 对神经认知功能会产生有害影响[23]。肺泡伸展、动脉血氧分压(PaO_2)和(或)二氧化碳分压($PaCO_2$)异常、细胞因子和趋化因子在肺内的表达和肺-脑轴通路可能都参与脑损伤过程[24-26]。MV 是发生 ARDS 后出现认知功能下降的一个可控危险因素,与通气时间、模式和呼吸机参数的设置有关,未来的研究应该基于单个变量的管理策略进行。

3.5 低氧血症

难治性低氧血症是 ARDS 的主要症状。在 ARDS 存活者 12 个月的随访中发现,存在认知功能障碍的患者在入 ICU 时的 PaO_2 更低,提示低氧血症与认知功能损害之间可能存在联系。但随着随访时间的延长,低氧血症与 ARDS 存活者的神经认知后遗症无显著相关性,可能与认知功能的逐渐恢复有关[27]。短期的低氧血症可能导致患者发生低氧型谵妄[12]。持续缺氧还可引起弥漫性神经元丢失、广泛性脑萎缩,促进脑氧化应激反应和脑血流的变化[28]。ARDS 后发生认知障碍患者的脑影像学提示有明显的脑萎缩,临床表现为神经认知障碍。这种改变与一氧化碳中毒患者的报告相似,都以广泛的脑萎缩和脑室扩大为主要表现。

4 发生认知功能障碍的病理生理学机制

4.1 炎症、低氧血症和高碳酸血症

ARDS 可继发于多种疾病,最常见的是肺炎。目前关于神经炎症损伤机制的研究很多,肺部发生严重炎症反应时,外周的炎症经过体液、细胞及神经传递三条途径影响中枢结构和功能[29]。值得强调的是体液途径,白介素(IL)-1β、IL-6 和肿瘤坏死因子(TNF)-α 等炎症介质由外周单核细胞或巨噬细胞募集产生,大脑高浓度的炎症因子及炎性细胞浸润,进一步激活小胶质细胞使得全身炎症持续,最终导致神经元功能障碍。同时,血脑屏障中炎症和氧化应激途径激活,导致 β 淀粉样蛋白清除障碍、葡萄糖转运蛋白 1(GLUT-1)缺失和线粒体的破坏,最终导致血脑屏障破坏及大脑能量供应不足[29-30]。

在猪 ARDS 模型中发现,由细胞因子介导的肺损伤引起的脑损伤主要作用于海马区域,特别是 CA1 和 CA2 区域[31]。

除了机体本身存在的炎症,MV 也会引发一系列的生物反应,导致单核细胞和巨噬细胞浸润及炎症介质释放,这可能会加重肺损伤并促进炎症介质往远端器官扩散[23]。肺泡伸展促进全身和大脑炎症介质(细胞因子、趋化因子、活性氧等)产生,小胶质细胞和免疫系统激活,从而导致炎症、多巴胺能神经元信号传递和 β 淀粉样蛋白合成[23,28]。一项基于小鼠 MV 模型的研究[32]发现,即使是进行短期(4 h)MV,大脑 β 淀粉样蛋白生成和阿尔茨海默病样脑变性(脑 β 淀粉样蛋白蓄积、神经炎症和血脑屏障功能障碍等)证明了 MV 诱导的肺泡拉伸与脑损伤存在相关性。肺-脑轴机制对患者的认知功能产生影响,可能与儿茶酚胺、神经激肽和神经肽的释放有关[23]。

此外,还应强调缺氧与海马体损害之间的联系。海马体是与学习能力和记忆最相关的大脑结构,海马神经元对缺氧很敏感。海马体缺氧时,Bcl-2 表达水平降低,Bax 和 caspase-3 表达水平升高,Bax 介导的凋亡级联激活[33],导致神经元细胞凋亡。脑实质耗氧量的变化与认知障碍之间存在因果关系[34],通气策略可能导致局部脑血流和氧合的改变。Bickenbach J 等[35]在 LPA 的猪模型中描述了低潮气量(VT)的应用可以改善脑组织代谢和氧合。肺保护性通气策略虽然有利于降低 ARDS 患者机械通气时的肺部损伤,但容易发生高碳酸血症,高碳酸血症合并缺氧激活的小胶质细胞激活 NLRP3 炎症体而诱导机体过度产生 IL-1β,参与认知障碍的发生[33]。ARDS 患者本身存在的炎症反应,与机械通气所致的神经炎症反应之间有交叉和互相促进的作用,最终导致患者发生严重的认知损害。在 MV 管理过程中,如何在提高氧合减少 CO_2 潴留的同时减少 MV 带来的损伤仍然是一个值得深思的问题。

4.2　血脑屏障损伤和 β 淀粉样蛋白的清除

血脑屏障是认知功能的关键神经生物学结构。高碳酸血症合并低氧血症时 IL-1β 过度产生可能通过 IL-1R1/p-IRA K-1 途径降低脑血管内皮细胞紧密连接蛋白的表达,进一步破坏血脑屏障的完整性,最终导致血脑屏障通透性增加[34]。脑实质中的 β 淀粉样蛋白主要通过血脑屏障上的低密度脂蛋白受体相关蛋白-1(LRP-1)清除[36]。β 淀粉样蛋白在中枢神经系统的沉积引发一系列神经退行性变的分子事件,其中血脑屏障的破坏、β 淀粉样蛋白的清除障碍和神经毒性物质的分泌发挥主要作用[23]。血脑屏障内皮细胞通过激活导致促炎性第二信使和活性氧/氮物质上调的信号传导途径[37],对炎性刺激(如细胞因子、脂多糖和 tau 蛋白等)作出反应[38],最终导致血脑屏障破坏和周围细胞的旁分泌激活。蓄积的 β 淀粉样蛋白通过增加通透性、损害转运体功能和调节内皮细胞表达模式而加重血脑屏障功能障碍,进而使 β 淀粉样蛋白和炎性细胞因子清除障碍永久化[23]。β 淀粉样蛋白毒性诱导血脑屏障内皮细胞凋亡,下调紧密连接蛋白 ZO-1、闭合蛋白和 claudin[39]。美国一项研究[35]发现,个体发生早期认知障碍是由于海马区域脑毛细血管损伤和血脑屏障的破坏,而不是由于 β 淀粉样蛋白和 tau 蛋白的作用。

5　干预措施

5.1　优化 MV

ARDS 指南提出的氧合目标值为氧分压(PO_2)55~80 mm Hg,为了减少肺损伤,目前多采用肺保护性通气策略。提高 ARDS 的氧合目标(PO_2 85~110 mm Hg)能否有效地减少认知障碍的发生,仍需进一步研究。在动物 MV 实验中显示,与高潮气量通气组相比,低潮气量通气与改善脑组织氧合和减少细胞因子释放有关[35]。在心脏骤停复苏后患者中使用肺保护性通气,维持较低的潮气量(≤8 mL/kg)与良好的神经认知结果有关[40]。在一项临床多中心试验中[41],与仰卧位相比,俯卧位可缩短 MV 时间,可能有利于存活者的长期认知功能结局改善。目前用于防止 MV 致脑损伤和神经认知功能下降的方法还有使用神经炎症清除药物、免疫调节疗法(如抗 TNF-α 的单克隆抗体)、多巴胺受体 D2(DRD2)阻滞剂(阻断多巴胺能神经元信号传导)[25]。A 类清道夫受体在阿尔茨海默病中使用的有效性得到了证实,并可能在预防 MV 诱导的神经认知功能下降方面发挥作用[42]。在小鼠模型中,Toll 样受体-4(TLR-4)受体拮抗剂可有效地减少机械通气相关神经炎症和认知损害[25]。动物实验[43]中选择性 DRD2 阻滞剂(氟哌啶醇)的使用被证明可以恢复海马细胞存活途径的活性,潜在地减少神经元凋亡,预防或减轻 ICU 谵妄的发生。还有研究[44]证明,在 ARDS 患者中使用异氟醚吸入镇静与静脉使用苯二氮䓬类药物相比,不仅镇静程度更深,还可以减少阿片类药物的使用。异氟醚镇静 24 h 后,吸气峰值压力与呼气末正压通气(PEEP)显著降低,有利于患者自主呼吸的恢复。MV 过程中在保证人机同步的情况下,可以通过减少镇静剂使用所致的直接毒性来改善长期认知功能。

5.2　液体管理

危重患者的液体管理对疾病的治疗和预后都很重要。在一项对择期肺切除术后患者的观察性研究[45]中发现,正液平衡是发生 ARDS 的独立危险因素。相反,研究[46]表明,在患有败血症或胰腺炎致 ARDS 风险的患者中,最初的液体复苏不足可能与较差的临床结果相关,复苏后保守的液体管理与生存率提高有关。一项大型多中心临床试验[47]表明,与液体自由组相比,进行保守液体管理的 ARDS 患者机械通气时间和 ICU 住院时间都更短。因此,液体限制似乎对 ARDS 患者的整体影响是有益的,但后来有研究发现保守的液体管理与更差的认知功能之间存在关联。保证稳定的血流动力学是液体管理的首要前提,其次是提供足够的脑灌注压,有利于改善 ARDS 存活者认知功能的远期预后。总得来

说,ARDS 患者的液体管理对长期认知功能的影响仍然是一个热门的研究领域。

5.3 其他干预措施

早期活动不仅可以减少谵妄的发生,还可以使患者建立疾病恢复的信心,有利于改善存活者的长期预后。早期康复除物理治疗外,还应包括认知治疗。危重患者的营养摄入问题逐渐受到重视,一项多中心随机对照试验[48]结果表明,保证 ICU 患者早期足够的营养摄入与生存时间及身体功能结局改善有关,但在后续的随访中并没有显示出对远期认知功能的改善作用。在老年急诊患者中,维生素 D 的缺乏与随访 6 个月认知损害相关[49],早期补充足量的维生素 D 可能有利于改善预后。尽量减少皮质类固醇激素的使用可以降低急性肺损伤存活者长期认知功能下降的风险。

6 小结

随着对 ARDS 后长期认知功能障碍的认识,ARDS 存活者的生活质量已经被提到与存活同等重要的位置。目前已经发现神经炎症机制、血脑屏障的破坏以及海马体的损伤与认知功能损害有关,治疗过程中机械通气、液体管理、谵妄的发生以及 ICU 住院时间等都影响着危重患者的远期认知功能。预先存在的认知障碍虽然无法改变,但可以作为一个线索早期识别可能发生认知功能损害的患者,在治疗过程中通过优化机械通气策略,严格进行液体管理等降低发生认知损害的风险。针对 ARDS 的药物治疗开发仍然处于一个艰难的阶段,将动物实验结果推广到临床应用中可能还需要一段时间,目前的机制研究有助于实现靶向药物治疗,改善 ARDS 的长期预后,减少认知功能损害的发生。

参考文献:

[1] MATTHAY M A, ZEMANS R L, ZIMMERMAN G A, et al. Acute respiratory distress syndrome [J]. Nat Rev Dis Primers, 2019, 5(1): 18.

[2] BELLANI G, LAFFEY J G, PHAM T, et al. Epidemiology, patterns of care, and mortality for patients with acute respiratory distress syndrome in intensive care units in 50 countries [J]. JAMA, 2016, 315(8): 788-800.

[3] HERRIDGE M S, MOSS M, HOUGH C L, et al. Recovery and outcomes after the acute respiratory distress syndrome (ARDS) in patients and their family caregivers [J]. Intensive Care Med, 2016, 42(5): 725-738.

[4] PFOH E R, CHAN K S, DINGLAS V D, et al. Cognitive screening among acute respiratory failure survivors: a cross-sectional evaluation of the mini-mental state examination [J]. Crit Care, 2015, 19(1): 220.

[5] ELY E W, INOUYE S K, BERNARD G R, et al. Delirium in mechanically ventilated patients: validity and reliability of the confusion assessment method for the intensive care unit (CAM-ICU) [J]. JAMA, 2001, 286(21): 2703-2710.

[6] WU Y H, YAO Q J, ZHANG Y, et al. Preliminary study of the reliability and validity of the Johns Hopkins adapted cognitive exam (Chinese version) in neurological intensive care unit patients [J]. Brain Inj, 2019, 33(2): 137-142.

[7] LEE H B, DELOATCH C J, CHO S, et al. Detection and management of pre-existing cognitive impairment and associated behavioral symptoms in the intensive care unit [J]. Crit Care Clin, 2008, 24(4): 723-736.

[8] SASANNEJAD C, ELY E W, LAHIRI S. Long-term cognitive impairment after acute respiratory distress syndrome: a review of clinical impact and pathophysiological mechanisms [J]. Crit Care, 2019, 23(1): 352.

[9] TAKAHASHI R H, NAGAO T, GOURAS G K. Plaque formation and the intraneuronal accumulation of β-amyloid in Alzheimer's disease [J]. Pathol Int, 2017, 67(4): 185-193.

[10] POLLACK M M, HOLUBKOV R, FUNAI T, et al. Eunice Kennedy Shriver national institute of child health and human development collaborative pediatric critical care research network. Pediatric intensive care outcomes: development of new morbidities during pediatric critical care [J]. Pediatr Crit Care Med, 2014, 15(9): 821-827.

[11] EHLENBACH W J, HOUGH C L, CRANE P K, et al. Association between acute care and critical illness hospitalization and cognitive function in older adults [J]. JAMA, 2010, 303(8): 763-770.

[12] GIRARD T D, THOMPSON J L, PANDHARIPANDE P P, et al. Clinical phenotypes of delirium during critical illness and severity of subsequent long-term cognitive impairment: a prospective cohort study [J]. The lancet respiratory medicine, 2018, 6(3): 213-222.

[13] TRAUBE C, SILVER G, GERBER L M, et al. Delirium and mortality in critically ill children: epidemiology and outcomes of pediatric delirium [J]. Crit Care Med, 2017, 45(5): 891-898.

[14] MCNICOLL L, PISANI M A, ZHANG Y, et al. Delirium in the intensive care unit: occurrence and clinical course in older patients [J]. J Am Geriatr Soc, 2003, 51(5): 591-598.

[15] DAVIS D H, MUNIZ-TERRERA G, KEAGE H A, et al. Association of delirium with cognitive decline in late life: a neuropathologic study of 3 population-based cohort studies [J]. JAMA Psychiatry, 2017, 74(3): 244-251.

[16] NORDNESS M F, PATEL M B, ERICKSON C R, et al. Depression predicts long-term cognitive impairment in survivors of critical illness [J]. Trauma Acute Care Surg, 2021, 90(1): 79-86.

[17] STOLLINGS J L, THOMPSON J L, FERRELL B A, et al. Sedative plasma concentrations and delirium risk in critical illness [J]. Ann Pharmacother, 2018, 52(6): 513-521.

[18] READE M C, EASTWOOD G M, BELLOMO R, et al. Effect of dexmedetomidine added to standard care on ventilator-free time in patients with agitated delirium: a randomized clinical trial [J]. JAMA, 2016, 315(14): 1460-1468.

[19] 应迪琪, 严海雅. 丙泊酚对幼鼠认知和 Caspase-3 表达的影响 [J]. 儿科药学杂志, 2016, 22(1): 1-4.

[20] EVERED L, SILBERT B, SCOTT D A, et al. Association of changes in plasma neurofilament light and tau levels with anesthesia and surgery: results from the capacity and arcadian

studies [J]. JAMA Neurol, 2018, 75(5): 542-547.
[21] HOPKINS R O, WEAVER L K, POPE D, et al. Neuropsychological sequelae and impaired health status in survivors of severe acute respiratory distress syndrome [J]. Am J Respir Crit Care Med, 1999, 160(1): 50-56.
[22] RICHARDS J E, GUILLAMONDEGUI O D, ARCHER K R, et al. The association of reamed intramedullary nailing and long-term cognitive impairment [J]. J Orthop Trauma, 2011, 25(12): 707-713.
[23] BILOTTA F, GIORDANO G, SERGI P G, et al. Harmful effects of mechanical ventilation on neurocognitive functions [J]. Crit Care, 2019, 23(1): 273.
[24] KAMUF J, GARCIA-BARDON A, ZIEBART A, et al. Lung injury does not aggravate mechanical ventilation-induced early cerebral inflammation or apoptosis in an animal model [J]. PLoS One, 2018, 13(8): e0202131.
[25] CHEN T, CHEN C, ZHANG Z, et al. Toll-like receptor 4 knockout ameliorates neuroinflammation due to lung-brain interaction in mechanically ventilated mice [J]. Brain Behav Immun, 2016, 56(4): 42-55.
[26] LAHIRI S, REGIS G C, KORONYO Y, et al. Acute neuropathological consequences of short-term mechanical ventilation in wild-type and Alzheimer's disease mice [J]. Crit Care, 2019, 23(1): 63.
[27] HOPKINS R O, WEAVER L K, COLLINGRIDGE D, et al. Two-year cognitive, emotional, and quality-of-life outcomes in acute respiratory distress syndrome [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2005, 171(4): 340-347.
[28] CHEN C, ZHANG Z, CHEN T, et al. Prolonged mechanical ventilation-induced neuroinflammation affects postoperative memory dysfunction in surgical mice [J]. Crit Care, 2015, 19(1): 159.
[29] LOPEZ-AGUILAR J, FERNANDEZ-GONZALO M S, TURON M, et al. Lung-brain interaction in the mechanically ventilated patient [J]. Med Intensiva, 2013, 37(7): 485-492.
[30] DAULATZAI M A. Cerebral hypoperfusion and glucose hypometabolism: key pathophysiological modulators promote neurodegeneration, cognitive impairment, and Alzheimer's disease [J]. J Neurosci Res, 2017, 95(4): 943-972.
[31] FRIES M, BICKENBACH J, HENZLER D, et al, et al. S-100 protein and neurohistopathologic changes in a porcine model of acute lung injury [J]. Anesthesiology, 2005, 102(4): 761-767.
[32] LAHIRI S, REGIS G C, KORONYO Y, et al. Acute neuropathological consequences of short-term mechanical ventilation in wild-type and Alzheimer's disease mice [J]. Crit Care, 2019, 23(1): 63.
[33] DING H G, DENG Y Y, YANG R Q, et al. Hypercapnia induces IL-1beta overproduction via activation of NLRP3 inflammasome: implication in cognitive impairment in hypoxemic adult rats [J]. J Neuroinflammation, 2018, 15(1): 4.
[34] DING H, LIU X, LI X, et al. Hypercapnia exacerbates the disruption of the blood-brain barrier by inducing interleukin-1β overproduction in the blood of hypoxemic adult rats [J]. Int J Mol Med, 2020, 46(2): 762-772.
[35] BICKENBACH J, ZOREMBA N, FRIES M, et al. Low tidal volume ventilation in a porcine model of acute lung injury improves cerebral tissue oxygenation [J]. Anesth Analg, 2009, 109(3): 847-855.
[36] SHIBATA M, YAMADA S, KUMAR S R, et al. Clearance of Alzheimer's amyloid-ss (1-40) peptide from brain by LDL receptor-related protein-1 at the blood-brain barrier [J]. J Clin Invest, 2000, 106(12): 1489-1499.
[37] PAN W, STONE K P, HSUCHOU H, et al. Cytokine signaling modulates blood-brain barrier function [J]. Curr Pharm Des, 2011, 17(33): 3729-3740.
[38] BENNETT R E, ROBBINS A B, HU M, et al. Tau induces blood vessel abnormalities and angiogenesis-related gene expression in P301L transgenic mice and human Alzheimer's disease [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2018, 115(6): E1289-E1298.
[39] SONG J, CHOI S M, WHITCOMB D J, et al. Adiponectin controls the apoptosis and the expression of tight junction proteins in brain endothelial cells through AdipoR1 under beta amyloid toxicity [J]. Cell Death Dis, 2017, 8(10): e3102.
[40] BEITLER J R, GHAFOURI T B, JINADASA S P, et al. Favorable neurocognitive outcome with low tidal volume ventilation after cardiac arrest [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2017, 195(9): 1198-1206.
[41] GUÉRIN C, REIGNIER J, RICHARD J C, et al. Prone positioning in severe acute respiratory distress syndrome [J]. N Engl J Med, 2013, 368(23): 2159-2168.
[42] VAN ELDIK L J, CARRILLO M C, COLE P E, et al. The roles of inflammation and immune mechanisms in Alzheimer's disease [J]. Alzheimers Dement (NY), 2016, 2(2): 99-109.
[43] GONZÁLEZ-LÓPEZ A, LÓPEZ-ALONSO I, AGUIRRE A, et al. Mechanical ventilation triggers hippocampal apoptosis by vagal and dopaminergic pathways [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2013, 188(6): 693-702.
[44] MEISER A, GROESDONK H V, BONNEKESSEL S, et al. Inhalation sedation in subjects with ARDS undergoing continuous lateral rotational therapy [J]. Respir Care, 2018, 63(4): 441-447.
[45] LICKER M, DE PERROT M, SPILIOPOULOS A, et al. Risk factors for acute lung injury after thoracic surgery for lung cancer [J]. Anesth Analg, 2003, 97(6): 1558-1565.
[46] MURPHY C V, SCHRAMM G E, DOHERTY J A, et al. The importance of fluid management in acute lung injury secondary to septic shock [J]. Chest, 2009, 136(1): 102-109.
[47] WIEDEMANN H P, WHEELER A P, BERNARD G R, et al. Comparison of two fluid-management strategies in acute lung injury [J]. N Engl J Med, 2006, 354(24): 2564-2575.
[48] WEI X, DAY A G, OUELLETTE-KUNTZ H, et al. The association between nutritional adequacy and long-term outcomes in critically ill patients requiring prolonged mechanical ventilation: a multicenter cohort study [J]. Crit Care Med, 2015, 43(8): 1569-1579.
[49] EVANS C S, SELF W, GINDE A A, et al. Vitamin D deficiency and long-term cognitive impairment among older adult emergency department patients [J]. West J Emerg Med, 2019, 20(6): 926-930.

（编辑：刘雄志）
（收稿日期：2021-10-24　修回日期：2021-11-23）