

· 论 著 ·

SOFA 评分联合外周血血小板/淋巴细胞比值对 SAE 的早期诊断价值^{*}

陈安欣¹, 白 凤¹, 祝慧凤², 黄 馨¹, 万 东^{1△}

(1. 重庆医科大学附属第一医院急诊/重症医学科, 重庆 400016; 2. 西南大学药学院/中医药学院, 重庆 400715)

[摘 要] **目的** 探讨序贯器官衰竭评估(SOFA)评分、血小板/淋巴细胞比值(PLR)及其联合运用对脓毒症相关性脑病(SAE)的早期诊断价值。**方法** 选取 2021 年 1 月 1 日至 12 月 31 日重庆医科大学附属第一医院重症监护室(含中心监护室、外科监护室和呼吸科监护室)收治的确诊为脓毒症患者 323 例。因合并恶性肿瘤、自身免疫疾病、肝性脑病、肺性脑病、镇静镇痛状态、脑低灌注等排除 227 例, 最终纳入 96 例, 根据是否发生脓毒症相关性脑损害分为 SAE 组(52 例)和脓毒症未合并脑病(non-SAE)组(44 例)。收集 2 组患者诊断为脓毒症 24 h 内的临床资料。应用多因素 logistic 回归模型分析发生 SAE 的独立危险因素; 绘制受试者工作特征(ROC), 应用 ROC 曲线下面积(AUC)评估 SOFA 评分联合 PLR 对 SAE 的早期诊断价值。**结果** 2 组患者性别、是否合并糖尿病及冠心病例数比较, 差异均无统计学意义($P>0.05$); 与 non-SAE 组比较, SAE 组患者年龄、合并高血压例数、SOFA 评分、血清钠离子水平、动脉血乳酸水平、凝血酶原时间均高于 non-SAE 组, PLR 值低于 non-SAE 组, 差异均有统计学意义($P<0.05$)。合并高血压、SOFA 评分、PLR、血清钠离子水平、凝血酶原时间是发生 SAE 的独立危险因素[暴露风险比=7.837、1.299、0.996、1.173、1.385, 95% 可信区间(95% CI)1.761~34.870、1.027~1.643、0.993~0.999、1.028~1.338、1.061~1.807, $P=0.007$ 、0.029、0.019、0.018、0.017]。SOFA 评分单独诊断 SAE 的 AUC 为 0.720(95% CI 0.618~0.823), 灵敏度为 0.519, 特异度为 0.886; PLR 单独诊断 SAE 的 AUC 为 0.622(95% CI 0.506~0.737), 灵敏度为 0.923, 特异度为 0.357; SOFA 评分联合 PLR 诊断 SAE 的 AUC 为 0.763(95% CI 0.667~0.859), 灵敏度为 0.673, 特异度为 0.738。**结论** SOFA 评分联合 PLR 可作为 SAE 的早期诊断指标, 且具有较高的诊断价值。

[关键词] 脓毒症相关性脑病; 序贯器官衰竭评估评分; 血小板/淋巴细胞比值; 诊断

DOI:10.3969/j.issn.1009-5519.2023.20.001

中图法分类号:R631+.2;R44

文章编号:1009-5519(2023)20-3421-06

文献标识码:A

Early diagnostic value of SOFA score combined with peripheral blood platelet/lymphocyte ratio for SAE^{*}

CHEN Anxin¹, BAI Feng¹, ZHU Huifeng², HUANG Xin¹, WAN Dong^{1△}

(1. Department of Emergency/Critical Care Medicine, the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China; 2. School of Pharmacy/College of Traditional Chinese Medicine, Southwest University, Chongqing 400715, China)

[Abstract] **Objective** To explore the early diagnostic value of sequential organ failure assessment(SOFA) score, platelet/lymphocyte ratio(PLR) and their combination in sepsis-associated encephalopathy(SAE). **Methods** From January 1 to December 31, 2021, a total of 323 patients with sepsis were selected from the intensive care unit(including central care unit, surgical care unit and respiratory care unit) of the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University. A total of 227 patients were excluded due to complications such as malignant tumor, autoimmune disease, hepatic encephalopathy, pulmonary encephalopathy, sedation and analgesia, and cerebral hypoperfusion, and finally 96 patients were included. According to whether sepsis-related brain damage occurred, they were divided into the SAE group(52 cases) and the septic non-SAE group(44 ca-

^{*} **基金项目:**重庆市科学技术委员会自然科学基金基础与前沿研究计划项目(cstc2018jcyjAX0158);重庆市卫生健康委员会医学科研面上项目(2015MSXM014)。

作者简介:陈安欣(1995—), 硕士研究生, 住院医师, 主要从事脓毒症相关性脑病研究工作。 [△] **通信作者,** E-mail: wandongcqykdx@126.com。

ses). The clinical data of the two groups of patients diagnosed with sepsis within 24 h were collected. Multivariate logistic regression model was used to analyze the independent risk factors of SAE. The receiver operating characteristic(ROC) of subjects were drawn, and the area under ROC curve(AUC) was used to evaluate the early diagnostic value of SOFA score combined with PLR for SAE. **Results** There were no significant differences between the two groups in terms of sex, diabetes and coronary heart disease($P>0.05$). Compared with the non-SAE group, the age, cases with hypertension, SOFA score, serum sodium ion level, arterial blood lactic acid level and prothrombin time in the SAE group were all higher than those in the non-SAE group, and the PLR value was lower than that in the non-SAE group, with statistically significant difference($P<0.05$). Combined hypertension, SOFA score, PLR, serum sodium ion level and prothrombin time were independent risk factors for SAE [exposure risk ratio=7.837, 1.299, 0.996, 1.173, 1.385; 95%CI 1.761–34.870, 1.027–1.643, 0.993–0.999, 1.028–1.338, 1.061–1.807, $P=0.007, 0.029, 0.019, 0.018, 0.017$]. The AUC of SOFA score in the diagnosis of SAE alone was 0.720(95%CI 0.618–0.823), with sensitivity of 0.519 and specificity of 0.886. The AUC of PLR alone in diagnosing SAE was 0.622(95%CI 0.506–0.737), the sensitivity was 0.923, and the specificity was 0.357. The AUC of SOFA score combined with PLR in diagnosing SAE was 0.763(95%CI 0.667–0.859), the sensitivity was 0.673, and the specificity was 0.738. **Conclusion** SOFA score combined with PLR can be used as an early diagnostic index for SAE, and has a high diagnostic value.

[Key words] Sepsis-associated encephalopathy; Sequential organ failure assessment score; Platelet-lymphocyte ratio; Diagnosis

脓毒症是机体对感染反应失调引起的危及生命的器官功能障碍综合征^[1]。脑是脓毒症常见受累器官, 51%以上的脓毒症患者出现过脑病表现^[2-3]。脓毒症所致弥漫性脑功能障碍称为脓毒症相关性脑病(SAE)^[3-4]。脓毒症合并脑功能障碍患者病死率、住院时间、住院费用均高于无脑功能障碍者, 且可能遗留长期认知功能障碍, 极大地影响了患者预后^[5-6]。目前, 诊断 SAE 主要依靠排除性诊断^[7], 存在主观性强、诊断滞后等问题。因此, 筛选 SAE 早期诊断性指标, 及早诊断 SAE 并积极干预潜在的可逆危险因素, 期望改观 SAE 患者的临床结局, 具有重要的临床价值和社会意义。

序贯器官衰竭评估(SOFA)评分是重症监护室评估危重患者器官功能障碍的重要工具, 脓毒症指南也强调了其在临床诊断中的重要性^[1]。而血小板/淋巴细胞比值(PLR)是新近发现的炎症反应指标, 可用于评估机体免疫功能, 且与脓毒症患者预后密切相关^[8]。但 SOFA 评分、PLR 及其联合应用在 SAE 早期诊断中的价值尚不明确, 本研究采用病例对照回顾分析的方法进行了初探性研究, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 资料

1.1.1 一般资料 选取 2021 年 1 月 1 日至 12 月 31 日重庆医科大学附属第一医院重症监护室(含中心监护室、外科监护室和呼吸科监护室)收治的脓毒症患者 323 例为研究对象, 因合并恶性肿瘤、自身免疫疾

病、肝性脑病、肺性脑病、镇静镇痛状态、脑低灌注等排除 227 例, 最终纳入 96 例。根据是否发生脓毒症相关性脑损害分为 SAE 组(52 例)和脓毒症未合并脑病(non-SAE)组(44 例)。本研究符合医学伦理标准, 经重庆医科大学附属第一医院伦理委员会审批(批文号 2022-K454)。

1.1.2 诊断标准 (1)根据脓毒症诊疗指南^[1]拟定脓毒症诊断标准: 由感染引起机体免疫反应失调而导致器官功能障碍, 且 SOFA 评分大于或等于 2 分。(2)SAE 诊断标准^[5,9]: 满足以下 3 条中任意一条: ①由医务人员明确记录有精神或神经认知功能障碍; ②重症监护病房意识模糊评估法评分阳性, 即存在意识改变的临床表现, 如注意力降低、反应迟钝、谵妄及嗜睡等; ③格拉斯哥昏迷评分小于 15 分。

1.1.3 排除标准^[10-12] (1)年龄小于 18 岁。(2)妊娠。(3)合并血液系统、免疫系统疾病。(4)合并恶性肿瘤或化放疗术后。(5)脑病患者需排除以下情况: ①原发性脑损伤(创伤性脑损伤、颅内感染、脑血管意外、癫痫等); ②代谢性脑病(肝性脑病、肺性脑病、尿毒症性脑病、低血糖性脑病等); ③中毒; ④镇痛、镇静状态; ⑤持续性休克脑低灌注状态[平均动脉压持续低于 60 mm Hg(1 mm Hg=0.133 kPa)]。

1.2 方法

1.2.1 资料收集 通过重庆医科大学附属第一医院电子病历系统收集 2 组患者临床资料: (1)一般资料, 包括年龄、性别, 是否合并糖尿病、高血压、冠心病, 感

染部位、致病病原体等；(2)实验室资料包括血样采集时间点,明确脓毒症诊断 24 h 内,检测项目包括血小板计数、血小板分布宽度、淋巴细胞计数、血红蛋白、血清钾离子、血清钠离子、动脉血乳酸、氧合指数、动脉血 pH 值、二氧化碳分压、降钙素原、NK 细胞计数、凝血酶原时间、纤维蛋白原降解产物、D-二聚体等。

1.2.2 观察指标 (1)计算 PLR；(2)计算 SOFA 评分,若合并慢性器官功能不全者将 SOFA 评分基线值假定为 0 分。

1.3 统计学处理 应用 SPSS26.0 统计软件进行数据分析,计量数据均进行正态性检验及方差齐性检验,符合正态分布计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,不符合正态分布的计量资料以中位数(四分位间距)[$M(P_{25}, P_{75})$]表示;计数资料以率或构成比表示,采用独立样本 t 检验、独立样本秩和检验(Mann-Whitney U)、 χ^2 检验等。采用多因素 logistic 回归模型分析发生 SAE 的独立危险因素。绘制受试者工作特征(ROC)曲线,

应用 ROC 曲线下面积(AUC)评估 SOFA 评分、PLR 及联合应用对 SAE 的诊断价值。约登指数计算公式为灵敏度+特异度-1,其最大值对应的数据为最佳截断值。检验水准: $\alpha=0.05$ 。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 2 组患者一般资料比较 2 组患者性别、合并糖尿病及冠心病例数、营养方式比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);SAE 组患者年龄、合并高血压例数、血小板计数、血小板分布宽度、PLR 值均明显低于 non-SAE 组,SOFA 评分、凝血酶原时间、血清钠离子水平均明显高于 non-SAE 组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。SAE 组患者多见肺部感染[28.8%(15/52)],non-SAE 组患者多见腹腔感染[54.5%(24/44)],2 组患者最常见的致病菌均为大肠埃希菌,SAE 组患者中大肠埃希菌占 21.2%(11/52),non-SAE 组患者中大肠埃希菌占 20.5%(9/44)。

表 1 2 组患者一般资料比较

项目	SAE 组($n=52$)	non-SAE 组($n=44$)	χ^2/t	P
性别[$n(\%)$]				
男	30(57.7)	25(56.8)	0.007	0.932
女	22(42.3)	19(43.2)		
年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	73.4 $\pm$ 2.2	64.4 $\pm$ 2.6	-2.607	0.011
合并糖尿病[$n(\%)$]	23(44.2)	14(31.8)	1.550	0.215
合并高血压[$n(\%)$]	29(55.8)	9(20.5)	12.429	<0.001
合并冠心病[$n(\%)$]	9(17.3)	6(13.6)	0.244	0.623
血小板分布宽度($\bar{x}\pm s$,fL)	15.5 $\pm$ 0.4	14.1 $\pm$ 0.5	-2.329	0.022
血小板计数($\bar{x}\pm s,\times 10^9 L^{-1}$)	122.2 $\pm$ 12.8	119.0 $\pm$ 17.9	-2.835	0.013
血红蛋白($\bar{x}\pm s$,g/L)	107.7 $\pm$ 3.9	109.4 $\pm$ 3.1	0.319	0.751
降钙素原($\bar{x}\pm s$,ng/mL)	37.5 $\pm$ 6.5	29.5 $\pm$ 5.0	-0.091	0.328
凝血酶原时间($\bar{x}\pm s$,s)	17.5 $\pm$ 0.6	15.8 $\pm$ 0.4	-2.376	0.020
纤维蛋白原降解产物($\bar{x}\pm s,\mu g/mL$)	78.3 $\pm$ 28.0	27.1 $\pm$ 8.9	-1.290	0.090
D-二聚体($\bar{x}\pm s$,mg/L)	14.9 $\pm$ 3.4	9.2 $\pm$ 2.9	-1.295	0.207
NK 细胞($\bar{x}\pm s$,个/L)	119.2 $\pm$ 19.0	152.4 $\pm$ 31.0	-0.651	0.352
动脉血 pH 值($\bar{x}\pm s$)	7.4 $\pm$ 0.2	7.4 $\pm$ 0.1	1.023	0.312
动脉血乳酸水平($\bar{x}\pm s$,mmol/L)	4.1 $\pm$ 0.4	2.5 $\pm$ 0.4	-2.698	0.008
二氧化碳分压($\bar{x}\pm s$,mm Hg)	31.1 $\pm$ 1.5	31.1 $\pm$ 1.2	-0.005	0.996
氧合指数($\bar{x}\pm s$)	282.4 $\pm$ 17.9	297.4 $\pm$ 19.5	0.565	0.574
血清钠离子($\bar{x}\pm s$,mmol/L)	139.6 $\pm$ 1.0	135.1 $\pm$ 1.0	-3.292	<0.001
血清钾离子($\bar{x}\pm s$,mmol/L)	3.8 $\pm$ 0.1	4.0 $\pm$ 0.1	1.213	0.228
SOFA 评分($\bar{x}\pm s$,分)	7.4 $\pm$ 0.5	4.8 $\pm$ 0.3	-4.459	<0.001
PLR($\bar{x}\pm s$)	224.6 $\pm$ 24.8	362.6 $\pm$ 50.2	2.462	0.017

2.2 多因素 logistic 回归模型分析 为避免内生性混杂因素影响,将单因素危险因素进行多重共线分

析,方差膨胀因子(VIF)值均小于 5(提示没有共线性),高血压、SOFA 评分、年龄、动脉血乳酸、血清钠离子、凝血酶原时间 VIF 分别为 1.27、1.32、1.47、1.56、1.21、1.35,提示自变量共线性问题可忽略。高血压、SOFA 评分、PLR、血清钠离子、凝血酶原时间为 SAE 发生的独立危险因素($P<0.05$)。见表 2、图 1。

表 2 多因素 logistic 回归模型分析				
指标	回归系数	P	暴露风险比	95%可信区间
年龄	0.031	0.179	1.032	0.986~1.080
合并高血压	2.059	0.007	7.837	1.761~34.870
SOFA 评分	0.261	0.029	1.299	1.027~1.643
动脉血乳酸水平	0.223	0.125	1.250	0.940~1.663
凝血酶原时间	0.325	0.017	1.385	1.061~1.807
PLR	-0.004	0.019	0.996	0.993~0.999
血清钠离子水平	0.160	0.018	1.173	1.028~1.338

2.3 SOFA 评分、PLR 及其联合应用对 SAE 的诊断价值 SOFA 评分及 PLR 均对 SAE 具有诊断价值,

表 3 SOFA 评分、PLR 及其联合诊断 SAE 的 ROC 曲线分析									
项目	AUC	P	95%CI	最佳截数值	灵敏度	特异度	最大约登指数	阳性预测值	阴性预测值
PLR	0.622	0.043	0.506~0.737	445.322	0.923	0.357	0.280	0.629	0.797
SOFA	0.720	<0.001	0.618~0.823	7.500	0.519	0.886	0.405	0.843	0.609
联合诊断	0.763	<0.001	0.667~0.859	0.597	0.673	0.738	0.411	0.752	0.656

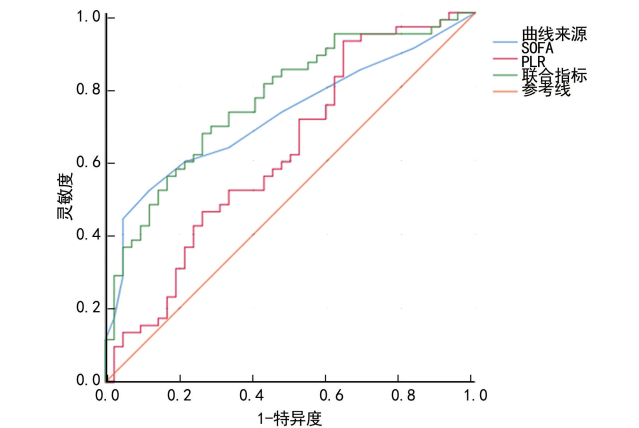


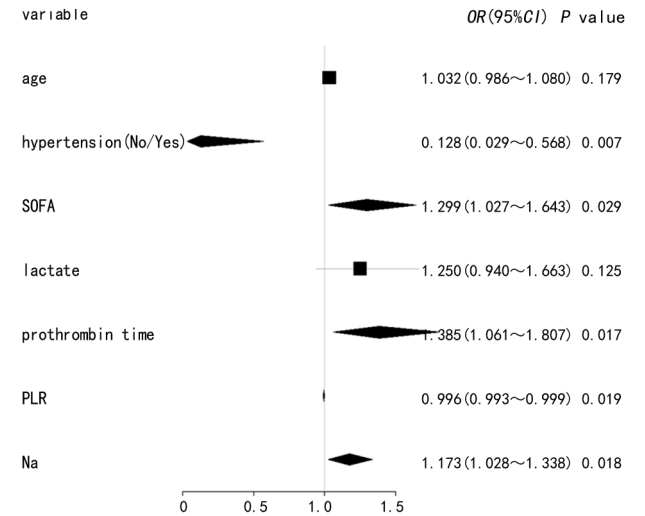
图 2 SOFA 评分、PLR 及其联合使用诊断 SAE 的 ROC 曲线

3 讨 论

SAE 是脓毒症的严重并发症,损害患者的认知功能,影响患者的生活质量,预后不佳^[6,13],寻找 SAE 早期诊断指标,对 SAE 的治疗具有重要意义。

SOFA 评分是一种常用的脓毒症诊断工具,反映了脓毒症器官功能障碍的严重程度,与患者病死率呈正相关。本研究结果显示,SAE 组患者 SOFA 评分

二者联合应用诊断价值更高。见表 3、图 2。



注:age 为年龄, hypertension 为高血压, lactate 为乳酸, prothrombin time 为凝血酶原时间, Na 为血清钠离子水平, 图中以合并高血压为参考, 未合并高血压为保护因素; OR 为比值比; 95%CI 为 95%可信区间。

图 1 SAE 危险因素森林图

明显高于 non-SAE 组, 差异有统计学意义 ($P<0.05$), 是发生脑病的独立预测因素。

SAE 的发生与血脑屏障损害、脑血流障碍、神经胶质细胞活化、白细胞迁移和炎症反应紊乱等多种因素有关, 而机体炎症反应失衡是 SAE 的重要发病机制^[14-15]。中枢神经系统是神经-内分泌-免疫反应的指挥中心。在脓毒症炎症反应过程中神经-内分泌-免疫网络被广泛激活, 分泌神经递质限制外周过度的炎症反应, 保持宿主抑炎与促炎反应的平衡。在脓毒症强烈的全身炎症刺激下大脑受继发性炎症损害及氧化应激性损伤进一步造成神经调节机制异常, 如胆碱能抗炎系统的异常反应会减弱中枢对外周免疫系统的抑炎调控, 使中枢系统持续暴露于强烈的促炎环境中, 加重脑损害^[16]。神经调控的失常会危害全身免疫应答, 最终导致脑损害和外周免疫应答异常的恶性循环^[17]。

血小板不仅参与了凝血, 而且在免疫炎症反应过程也发挥着重要作用。血小板可抑制细菌生长和传播^[18-19]、影响白细胞募集和功能、介导细胞因子释放、启动或加剧炎症反应^[20]。在脓毒症动物模型中血小

板与促炎反应关系密切^[21]。本研究结果显示,SAE 组患者血小板计数明显低于 non-SAE 组,差异有统计学意义($P<0.05$),表明脓毒症相关脑损害过程伴随有血小板数目的变化;可能与微循环血栓形成增加血小板消耗、免疫反应加剧血小板凋亡、骨髓抑制影响血小板生成等多种因素相关。其中血小板活化导致的凋亡增快是血小板计数减少的重要原因^[18]。

淋巴细胞计数能反映机体免疫功能状态。正常情况下淋巴细胞凋亡具有自我清除和维持免疫细胞活性的作用。既往研究发现,脓毒症患者外周血淋巴细胞凋亡显著增加,伴随淋巴细胞计数减少,提示机体免疫功能被抑制;进一步研究发现,淋巴细胞计数减少越明显、持续时间越长的患者临床结局越差^[22-23]。

PLR 作为新发现的系统炎症状态指示器,可反映机体促炎或抑炎状态^[8]。但目前尚无 SOFA 评分及 PLR 对 SAE 诊断价值的研究。本研究选取重庆医科大学附属第一医院重症监护室收治的脓毒症患者,严格排除可能影响脑病发生的混杂因素,纳入样本可信度较高。结果显示,SOFA 评分、PLR 均是发生 SAE 的独立危险因素,SAE 组患者 PLR 明显低于 non-SAE 组,差异有统计学意义($P<0.05$);说明 SAE 患者较 non-SAE 患者处于更剧烈的促炎环境;SOFA 评分单独诊断 SAE 的 AUC 为 0.720,灵敏度较低(0.519),特异度较高(0.886);PLR 单独诊断 SAE 的 AUC 为 0.622,灵敏度较高(0.923),特异度较低(0.357)。结合二者的优势,将 SOFA 评分联合 PLR 后诊断效能(AUC 为 0.763、灵敏度为 0.673、特异度为 0.738)较单独使用均明显提高,且诊断效能较好。SOFA 联合 PLR 可作为 SAE 的早期诊断指标,且相关指标易获取,成本低廉,具有较好的临床推广应用价值。

此外,本研究还观察到合并高血压的脓毒症患者发生 SAE 的危险系数显著升高。同时也已证实,慢性高血压会不断破坏脑血管结构的完整性,导致微血管壁变薄、神经血管解耦联,继而损害血脑屏障,影响脑功能^[24-25]。由此推断,既往已出现高血压的患者在发生脓毒症时,血脑屏障受损的风险可能会明显增加,可能是 SAE 组合并高血压患者例数较高的重要原因。

本研究存在一定的局限性:(1)仅限于单中心回顾性研究,样本量较少,可能会导致选择偏差;(2)目前,SAE 的诊断标准尚未完全明确,仅依赖于排除性诊断,而且受主观因素的影响。未来的前瞻性研究应考虑床旁颅脑多普勒超声、脑电图和颅脑磁共振等技

术协助诊断,以期望更好地提升诊断的准确性。

总之,SOFA 评分及 PLR 与 SAE 密切相关,SOFA 评分联合 PLR 可有效地用于 SAE 的早期诊断,具有显著的诊断效果。

参考文献

- [1] SINGER M, DEUTSCHMAN C S, SEYMOUR C W, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3) [J]. JAMA, 2016, 315(8): 801-810.
- [2] SONNEVILLE R, DE MONTMOLLIN E, PO UJADE J, et al. Potentially modifiable factors contributing to sepsis-associated encephalopathy [J]. Intensive Care Med, 2017, 43(8): 1075-1084.
- [3] TAUBER S C, DJUKIC M, GOSSNER J, et al. Sepsis-associated encephalopathy and septic encephalitis: An update [J]. Expert Rev Anti Infect Ther, 2021, 19(2): 215-231.
- [4] 张丽娜. 脓毒症相关性脑病的临床及基础研究 [D]. 长沙: 中南大学, 2012.
- [5] CHEN J, SHI X, DIAO M, et al. A retrospective study of sepsis-associated encephalopathy: epidemiology, clinical features and adverse outcomes [J]. BMC Emerg Med, 2020, 20(1): 77.
- [6] IWASHYNA T J, ELY E W, SMITH D M, et al. Long-term cognitive impairment and functional disability among survivors of severe sepsis [J]. JAMA, 2010, 304(16): 1787-1794.
- [7] FENG Q, AI Y H, GONG H, et al. Characterization of sepsis and sepsis-associated encephalopathy [J]. J Intensive Care Med, 2019, 34(11/12): 938-945.
- [8] SHEN Y, HUANG X, ZHANG W. Platelet-to-lymphocyte ratio as a prognostic predictor of mortality for sepsis: Interaction effect with disease severity: A retrospective study [J]. BMJ Open, 2019, 9(1): e022896.
- [9] MOLNAR L, FULESDI B, NEMETH N, et al. Sepsis-associated encephalopathy: A review of literature [J]. Neurol India, 2018, 66(2): 352-361.
- [10] EBERSOLDT M, SHARSHAR T, ANNANE D. Sepsis-associated delirium [J]. Intensive Care Med, 2007, 33(6): 941-950.

[11] IACOBONE E, BAILLY-SALIN J, POLITO A, et al. Sepsis-associated encephalopathy and its differential diagnosis[J]. Crit Care Med, 2009, 37(10 Suppl):S331-336.

[12] CLAASSEN J A H R, THIJSEN D H J, PANERAI R B, et al. Regulation of cerebral blood flow in humans: Physiology and clinical implications of autoregulation [J]. Physiol Rev, 2021, 101(4):1487-1559.

[13] PANDHARIPANDE P P, GIRARD T D, JACKSON J C, et al. Long-term cognitive impairment after critical illness[J]. N Engl J Med, 2013, 369(14):1306-1316.

[14] YANG K, CHEN J, WANG T, et al. Pathogenesis of sepsis-associated encephalopathy: More than blood-brain barrier dysfunction [J]. Mol Biol Rep, 2022, 49(10):10091-10099.

[15] GAO Q, HERNANDES M S. Sepsis-associated encephalopathy and blood-brain barrier dysfunction[J]. Inflammation, 2021, 44(6):2143-2150.

[16] RANA M, FEI-BLOOM Y, SON M, et al. Constitutive vagus nerve activation modulates immune suppression in sepsis survivors[J]. Front Immunol, 2018, 9:2032.

[17] REN C, YAO R Q, ZHANG H, et al. Sepsis-associated encephalopathy: A vicious cycle of immunosuppression [J]. J Neuroinflammation, 2020, 17(1):14.

[18] SHANNON O. The role of platelets in sepsis [J]. Res Pract Thromb Haemost, 2020, 5(1):27-37.

[19] PALM F, SJOHOLM K, MALMSTROM J, et al. Complement activation occurs at the surface of platelets activated by streptococcal M1 protein and this results in phagocytosis of platelets [J]. J Immunol, 2019, 202(2):503-513.

[20] MARTINOD K, DEPPERMAN C. Immunothrombosis and thromboinflammation in host defense and disease[J]. Platelets, 2021, 32(3):314-324.

[21] ASLAM R, SPECK E R, KIM M, et al. Platelet Toll-like receptor expression modulates lipopolysaccharide-induced thrombocytopenia and tumor necrosis factor-alpha production in vivo [J]. Blood, 2006, 107(2):637-641.

[22] BERGMANN C B, BECKMANN N, SALTER C E, et al. Lymphocyte immunosuppression and dysfunction contributing to persistent inflammation, immunosuppression, and catabolism syndrome(PICS)[J]. Shock, 2021, 55(6):723-741.

[23] WANG G, MIVEFROSHAN A, YAGHOOBPOOR S, et al. Prognostic value of platelet to lymphocyte ratio in sepsis: A systematic review and meta-analysis[J]. Biomed Res Int, 2022, 2022:9056363.

[24] SANTISTEBAN M M, IADECOLA C, CARNEVALE D. Hypertension, neurovascular dysfunction, and cognitive impairment[J]. Hypertension, 2023, 80(1):22-34.

[25] SANTISTEBAN M M, AHN S J, LANE D, et al. Endothelium-macrophage crosstalk mediates blood-brain barrier dysfunction in hypertension [J]. Hypertension, 2020, 76(3):795-807.

(收稿日期:2023-03-22 修回日期:2023-05-17)