

Bs Đinh Hoàng Thọ -

1. Tóm tắt

Sepsis được định nghĩa là rối loạn đáp ứng của vật chủ với nhiễm trùng, gây ra các rối loạn chức năng có quan hệ đến tính mạng. Sepsis có thể gây ra rối loạn chức năng não cấp tính và dài hạn được gọi là bệnh não do sepsis (SAE) và suy giảm nhận thức. SAE được đặc trưng bởi thay đổi ý thức mà không có bằng chứng trực tiếp của nhiễm trùng hệ thống trung ương. SAE có tỷ lệ mắc cao và gây kết quả xấu cho bệnh nhân sepsis. Suy giảm nhận thức nghiêm trọng dẫn đến chết hoặc sống của bệnh nhân sepsis và làm tăng gánh nặng y tế. Sinh bệnh học của rối loạn chức năng não do sepsis được đặc trưng bởi sự tương tác của viêm hệ thống, rối loạn hàng rào máu não, viêm thần kinh, rối loạn chức năng vi tuần hoàn và rối loạn chức năng não bộ. Gần đây, việc chẩn đoán rối loạn chức năng não do sepsis dựa vào biểu hiện thay đổi ý thức kèm với thăm khám bệnh thần kinh, việc điều trị chủ yếu liên quan đến kiểm soát sepsis. Mặc dù điều trị rối loạn chức năng não do sepsis đã được kiểm tra trên động vật, việc điều trị trên lâm sàng vẫn gặp khó khăn. Do đó, chúng tôi review các chứng cứ của tổn thương não do sepsis, tập trung chủ yếu vào tác động của viêm hệ thống lên hàng rào máu não, viêm thần kinh, vi tuần hoàn não và chức năng não bộ với mong muốn mang đến hướng đi dựa trên chứng cứ mới cho các nghiên cứu lâm sàng và công bố trong tương lai với mục đích phòng hay cải thiện rối loạn chức năng não.



Hình 1: Sinh bệnh học của rối loạn chức năng não do sepsis

2. Giới thiệu

Sepsis là một hội chứng rối loạn chức năng có quan hệ đến đa tính mạng gây ra bởi đáp ứng không chính xác của vật chủ với nhiễm trùng. Trên toàn thế giới, có hơn 30 triệu ca sepsis mỗi năm. Rối loạn chức năng có quan hệ mật thiết với bệnh chứng chủ yếu của sepsis và rối loạn chức năng não do sepsis có tỷ lệ mắc cao và khởi phát sớm. Rối loạn chức năng não chủ yếu được gây ra bởi các yếu tố khác nhau được phóng thích ra trong quá trình sepsis và các thăm khám lâm sàng không có bất kỳ bằng chứng trực tiếp nào của nhiễm trùng hệ thần kinh trung ương. Vì vậy, rối loạn chức năng não do sepsis được biểu hiện như bệnh não do sepsis, mê sảng, “hành vi đau khổ”, thiếu máu và xuất huyết não, tất cả đều liên quan đến suy giảm nhận thức. Vì vậy, suy giảm nhận thức là đặc điểm chính của rối loạn chức năng não do sepsis.

Bệnh não do sepsis (SAE) là biểu hiện chính của sepsis, được đặc trưng bởi sự thay đổi ý thức từ tỉnh táo đến mê sảng hay thậm chí là hôn mê và bệnh học được 70% bệnh nhân sepsis. SAE xảy ra thường tăng lên khi nằm tại khoa ICU và tăng tỷ lệ tử vong bệnh nhân sepsis. Những tiến bộ trong kỹ thuật y khoa đã cải thiện đáng kể tỷ lệ sống sót bệnh nhân sepsis nhưng làm tăng tỷ lệ di chứng lâu dài và suy giảm nhận thức, có thể đến 21%. Mặc dù những thay đổi nhận thức đang trở thành một chứng ta, các chuyên gia chẩn đoán và đo lường can thiệp hiệu quả trong rối loạn chức năng não do sepsis được biết là SAE và suy giảm nhận thức vẫn còn thiếu hụt. Gần đây, chỉ có thăm khám lâm sàng hàng ngày kết hợp với xét nghiệm có thể được sử dụng để chẩn đoán SAE và công cụ nhận thức được sử dụng để chẩn đoán suy giảm nhận thức. Do đó, các kỹ thuật có hiệu quả để chẩn đoán và điều trị sớm và thậm chí là phòng ngừa SAE và suy giảm nhận thức là rất cần thiết. Vì vậy, chúng tôi review các kiến thức gần đây về SAE và suy giảm nhận thức và những minh chứng chẩn đoán và điều trị tiềm năng.

3. Sinh bệnh học

Sepsis có thể gây tổn thương não thông qua nhiều cơ chế khác nhau. Trong đó viêm hệ thống, rối loạn hàng rào máu não, viêm thần kinh, rối loạn chức năng vi tuần hoàn, rối loạn chức năng não được nghiên cứu đầy đủ. Sepsis có thể gây phóng thích tác động thông qua tác động của những cơ chế này, cuối cùng gây tổn thương chức năng và rối loạn chức năng não.

3.1. Viêm hệ thống

Rối loạn điều hòa đáp ứng viêm hệ thống là đặc điểm quan trọng nhất của sepsis, tồn tại trong

suốt quá trình. Ở pha cấp, mô hình phân tử liên quan đến tổn thương (DAMPs) hay mô hình phân tử liên quan đến bệnh nguyên (PAMPs) có thể được phát hiện bởi các thụ thể nhận diện khuôn mẫu (RRRs) trong tế bào miễn dịch, cùng với các cytokin và hoạt hóa miễn dịch. Gần đây, các RRR được nghiên cứu nhiều nhất là các thụ thể Toll-like (TLRs), các thụ thể nhóm NOD (nucleotide-binding oligomerization domain-like receptors), các thụ thể nhóm RIG (retinoic acid-inducible gene-like receptors), mannose-binding lectin, thụ thể scavenger. Các cytokine gồm IL-1, IL-6, TNF- α , IRL7 (interferon regulatory factor 7), AP-1 (adaptor protein 1) được sản xuất sau khi hoạt hóa RRRs trong suốt quá trình sepsis. Hơn nữa, sepsis cũng gây hoạt hóa các inflammasome, thúc đẩy phóng thích các cytokine IL-1 β và IL-18. Điều thú vị là 1 dòng mô tế bào theo chương trình, có tên gọi là “pyroptosis” đã được đề xuất cho sepsis, cái mà không chỉ dẫn đến phá hủy tế bào trực tiếp mà còn tạo dòng thác viêm trong sepsis. Khác với apoptosis chỉ yêu cầu bao gồm con đường phụ thuộc canonical caspase 1 và con đường noncanonical caspase 4/5/11/ Trong con đường canonical, RRRs nội bào nhận diện tác nhân kích thích và tách procaspase-1 thành caspase 1, thúc đẩy hình thành kênh GSDMD và phóng thích IL-1 β và IL-18. Trong con đường noncanonical, HMGB-1 sinh ra từ tế bào gan có thể thúc đẩy lipopolysaccharide vận chuyển vào trong tế bào chết thông qua thụ thể cho các sản phẩm glycat hóa bền vững (receptor for advanced glycation end product RAGE) trong tế bào nội mô mạch máu và tế bào thực bào, gây ra sự hoạt hóa của caspase-11 và tạo thành kênh GSDMD. Cùng lúc đó, caspase-11 hoạt hóa có thể thúc đẩy tiết IL-1 β và IL-18 thông qua con đường pannexin-1/P2X7/NLRP3. Gần đây, caspase-3 và caspase-8 được đề xuất trung gian pyroptosis. Sau khi được hoạt hóa, caspase-3 gây pyroptosis tế bào và phóng thích chất trung gian tế bào tiền viêm thông qua tách và hoạt hóa gasdermin E (GSDME) thành kênh GSDME. Caspase-8 hoạt hóa bằng cách block TAK1 (transforming growth factor β -activated kinase 1) có thể làm trung gian pyroptosis và đáp ứng viêm theo cách của kênh GSDMD. Một cách đơn giản, pyroptosis có thể là 1 nguyên nhân và đích điều trị tiềm tàng cho rối loạn chức năng đa cơ quan trong sepsis. Bạch cầu trung tính đến vị trí viêm, nơi chúng thực hiện kháng viêm và loại bỏ tác nhân gây bệnh. Tế bào bạch cầu đến nhân/ tế bào thực bào hoạt hóa thực bào, giải phóng tác nhân gây bệnh và trình diện kháng nguyên. Các tế bào T hiệu ứng có thể gây tổn thương bằng cách thúc đẩy hoạt hóa tế bào thực bào. Chuyển hóa tế bào mono bào liên quan đến các chức năng miễn dịch.

Với số tiền triệu của sepsis, suy đa cơ quan xuất hiện, trong đó hệ thần kinh trung ương là cơ quan nguy hiểm nhất. Viêm hệ thần kinh gây ra bởi sepsis không chỉ tác động đến giai đoạn cấp của tổn thương não liên quan đến sepsis (SAE) mà còn liên quan chặt chẽ đến bất thường muộn về thần kinh dài hạn ở giai đoạn kéo dài của sepsis, gợi ý rằng đáp ứng viêm hệ thần kinh không chỉ là 1 tác nhân bệnh học quan trọng của SAE mà còn là 1 đích điều trị quan trọng.

3.2. Thay đổi trong hàng rào máu não

Tăng tính thấm của hàng rào máu não trong sepsis ngày càng được chấp nhận nhiều hơn bởi vì

phù mạch và tăng tưới máu cho não trên MRI của bệnh nhân SAE gợi ý sự phá vỡ hàng rào máu não. Mặc dù sepsis gây tổn thương hàng rào máu não không đủ để làm sáng tỏ hoàn toàn, một vài cơ chế đã được đề xuất. Hàng rào máu não vốn có các tế bào nội mô vi mạch, protein liên kết vòng chặt (tight junction protein), các tế bào cùng các tế bào sao, tế bào quanh mạch (pericyte), màng đáy mao mạch. Trong điều kiện sinh lý bình thường, hàng rào máu não là một hàng rào vật lý bởi vì liên kết vòng chặt giữa các tế bào nội mô của não phân tử phát tán thông qua tế bào nội mô, để các phân tử nhỏ phân tử vận chuyển đi theo 1 quá trình xuyên tế bào được kiểm soát theo hàng rào máu não. Các bệnh nhân sepsis, sự biểu hiện của liên kết vòng chặt bị giảm đi trong mô não, gợi ý tổn thương hàng rào máu não. Sepsis có thể hoạt hóa con đường TLR/NF- κ B (Toll-like receptor 4/ nuclear factor-k-gene binding) để thay đổi cấu trúc và chức năng của liên kết vòng chặt. Các histone được phóng thích trong sepsis có thể gây phá vỡ liên kết vòng chặt. Các chất eNOS (endothelial nitric oxide synthase) và GTPCH1 (Guanosine triphosphat cyclohydrolase 1) và sự tăng hoạt hóa caspase-3/7 cuối cùng sẽ thúc đẩy apoptosis (chết theo chương trình) tế bào nội mô trong sepsis. Hơn nữa, DAMPs được phóng thích trong sepsis như ATP có thể gây apoptosis bởi thụ thể purinergic (P2X7R) trong các tế bào nội mô não. Microglia, các tế bào hình sao, tế bào quanh mạch và bạch cầu trung tính tham gia vào việc gây tổn thương hàng rào máu não trong sepsis thông qua khuếch đại dòng thác viêm. Bên cạnh đó, tế bào hình sao có thể biểu hiện yếu tố tăng trưởng nội mô mạch máu A (VEGF-A), sau đó kích hoạt eNOS, các chất sẽ biểu hiện của claudin-5 và làm tăng thấm mạch máu. Cùng nhau, những yếu tố này cuối cùng sẽ gây phá vỡ chức năng hàng rào của hàng rào máu não. Tính toàn vẹn của màng đáy tế bào thần kinh trong sepsis. Sự mất tính thấm và toàn vẹn của hàng rào máu não là nguyên nhân chính yếu của rối loạn chức năng não do sepsis và dẫn đến tổn thương thần kinh.

Hoạt hóa tế bào nội mô đóng 1 vai trò quan trọng trong sự toàn vẹn của hàng rào máu não và là sự khởi đầu của viêm hệ thần kinh trung ương khi khởi phát sepsis. Các tế bào nội mô được hoạt hóa biểu hiện các phân tử bám dính khác nhau gồm CD40, e-selectin, phân tử bám dính tế bào nội mô (VCAM), phân tử bám dính tế bào liên bào (ICAM) và các thụ thể viêm gồm IL-1, TNF- α và TLR4, làm đường cho bạch cầu và chết trung gian viêm đi vào trong nhu mô não. Hoạt hóa con đường tín hiệu $\text{I}\kappa\text{B}-\alpha/\text{NF}-\kappa\text{B}$ tế bào nội mô có thể sản xuất ra IL-1 β , TNF- α , IL-6 và các cytokin viêm khác. Tất cả những cytokin này có thể gắn với các thụ thể thần kinh trong microglia và tế bào hình sao và làm mở rộng đáp ứng viêm trong nhu mô não. Hơn nữa, tế bào nội mô được hoạt hóa làm điều hòa tăng nitric oxide synthase và cyclooxygenase-2 synthase để làm trầm trọng thêm rối loạn chức năng tế bào nội mô. Các tế bào nội mô được hoạt hóa làm tăng tạo thành vi huyết khối và do đó làm xấu đi tính thấm hàng rào máu não và làm trầm trọng thêm tình trạng rối loạn chức năng não. Các liệu pháp thăm dò nhằm vào tế bào nội mô có thể làm giảm sepsis bằng cách ức chế phản ứng viêm nội mô, hình thành vi huyết khối và rối loạn chức năng cơ quan.

Sự phá hủy hàng rào máu não làm gián đoạn sự cô lập thần kinh giữa hệ thần kinh trung ương và các chết ở các thần kinh khác nhau có thể làm tổn thương trục tiếp hệ thần kinh trung ương và làm trầm trọng thêm bệnh thần kinh đốm, biểu hiện bằng sự tăng số lượng tế bào và các protein

đánh dấu tuồng ng, Iba1 và GFAP. Tất cả đều đặn dòng thác viêm thần kinh, thúc đẩy rối loạn chức năng não do sepsis.

3.3. Bức xạ

Là 1 thành phần quan trọng của hệ miễn dịch bẩm sinh, bức xạ liên quan đến sự cân bằng nội mô của não bộ. Nhiễm khuẩn quan trọng của thận, gan, thận, não có thể sản xuất protein bức xạ. Trong não, các tế bào nội mô vi mạch, microglia, tế bào hình sao và tế bào chủ của tế bào thần kinh là nguồn của protein bức xạ đối với các dấu hiệu như tủy nh. Hoạt hóa bức xạ là yếu tố rất quan trọng trong rối loạn chức năng não do sepsis và có thể là đích điều trị tiềm tàng. Nồng độ bức xạ C5a trong tế bào nội mô mạch máu não, microglia và các tế bào thần kinh đều tăng lên trong sepsis. C5a là 1 vị trí điều hòa như hệ thống điều chỉnh vi khuẩn thông qua ngc như liên quan đến *cronobacter sakazakii* thông qua con đường NK- $\kappa\beta$ và ASK1. Và C5a trung hòa kháng thể hoặc ức chế thụ thể của nó gây ra rối loạn chức năng của quan và tổn thương mạch máu não. C3, 1 thành viên quan trọng khác của bức xạ cũng liên quan đến sự phá vỡ hàng rào máu não do sepsis. Trong hệ thống miễn dịch của chu kỳ bức xạ kích thích LPS, C3 được tiết ra bởi tế bào hình sao và thụ thể C3a (C3aR) được biểu hiện bởi microglia được điều hòa tăng. Sự tương tác của C3 và C3aR làm hoạt hóa microglia. Mặc dù không được nghiên cứu sâu hơn, các tác giả đề xuất rằng microglia được hoạt hóa có thể làm mất sự ức chế của protein liên quan đến synapse, cuối cùng làm trầm trọng thêm bức xạ như thần kinh. Bức xạ cũng làm gián đoạn hàng rào máu não thông qua tương tác với các cytokin và chemokine viêm, gây phù và thâm nhiễm bạch cầu trung tính

3.4. Viêm thần kinh

3.4.1. Tín hiệu hoạt hóa viêm thần kinh

Trong sepsis, cân bằng nội mô được duy trì thông qua sự hợp tác của hệ thần kinh, miễn dịch và nội tiết. Chúng ta biết rằng thông tin sepsis được truyền đi từ ngoại vi đến hệ thần kinh trung ương thông qua 3 con đường sau đây: đầu tiên là hệ thần kinh, hệ thần kinh thực vật và đáp ứng hành vi: (1) hệ thần kinh trung ương tâm được kích hoạt bởi dây thần kinh X. Các cytokin viêm như IL-1 β gắn với thụ thể IL-1 β hay prostaglandin E2 trong sợi phở và tăng hoạt tính phở, cuối cùng tác động đến nhân bó đơn độc (nucleus tractus solitarius: NTS) bằng glutamate. Các tế bào thần kinh catecholaminergic của NTS biểu hiện thụ thể các nhân khác nhau và gây các hành vi đau đớn. Các chất vận chuyển thần kinh và chất điều hòa thần kinh nguồn gốc từ vi khuẩn, gamma-aminobutyric acid, noradrenalin, serotonin, dopamine, acetylcholin có thể thay đổi tình trạng của não bằng cách hoạt hóa dây thần kinh phở. Gắn dây, dây thần kinh phở như

là 1 cơ chế liên quan đến trục não-ruột đã được nghiên cứu kỹ lưỡng. Serotonin được sản xuất ở ruột được phóng thích bởi các tế bào enterochromaffin niêm mạc ruột để đáp ứng với các kích thích bao gồm LPS. Tăng serotonin do thu hút các chất tái hấp thu serotonin chủ yếu là để ngăn ngừa làm dịu hòa tan hoạt tính của nó, cuối cùng làm cho nó trở nên trung tính. Dây thần kinh phế vị có thể cảm nhận các chất chuyển hóa của axit béo chuỗi ngắn (butyrate, propionate, acetate, valerate) và serotonin thông qua thụ thể các acid béo chuỗi ngắn (FFARs) và các thụ thể 5-HT3/5-HT4, giúp truyền tín hiệu từ ruột đến não. Các loại hormone khác được tiết ra bởi tế bào nội tiết ruột cũng truyền các tín hiệu viêm ngoại vi thông qua dây thần kinh phế vị đến nhân hạch thần kinh trung ương, trung tâm nội tiết thần kinh, trung tâm hành vi để điều chỉnh thay đổi thích ứng. Dây thần kinh phế vị gồm nhánh hạch giao cảm và li tâm, và thần kinh phế vị hoạt hóa cũng hoạt động như một chất kháng viêm: hoạt hóa trục dưới đồi-tuyến yên-thượng thận, do đó làm sản xuất steroid nội sinh và các chất đáp ứng viêm. Thần kinh phế vị hoạt hóa cũng phóng thích acetylcholine, gắn với thụ thể nicotinoid trên bề mặt của tế bào để các chất đáp ứng viêm thông qua feedback âm tính. Hoạt hóa phế vị cũng cho thấy các chất đáp ứng viêm thần kinh bằng cách điều hòa hoạt hóa microglia và sản xuất các tế bào hình sao trong hạch hạch và hạch răng, làm giảm một số các tế bào thần kinh và cuối cùng là chức năng của trục não-ruột do sepsis. Các nghiên cứu trong tương lai nên tập trung vào tìm kiếm thuốc hoặc chuyển đổi lâm sàng. Các chất trung gian gây viêm ngoại vi và LPS có thể tiếp cận trực tiếp vào hệ thần kinh trung ương thông qua bơm máu quanh não thất não thứ 3 và não thất 4, liên kết nhân nội tiết thần kinh và nhân thần kinh thùy trước. Do thời gian hàng rào máu não và sự liên quan đến miễn dịch bẩm sinh và miễn dịch thích ứng, hệ thần kinh trung ương có thể trực tiếp phát hiện các chất trung gian gây viêm ngoại vi như TNF- α , IL-1 β và IL-6, hoạt hóa các nhân thần kinh trung ương, điều chỉnh thay đổi hành vi, sốt và tăng cường dây thần kinh nghiêm trọng. Các chất trung gian gây viêm trong tuần hoàn đi vào hệ thần kinh trung ương hàng rào máu não bằng thần kinh. Sepsis làm cho các chất trung gian gây viêm tiếp cận trực tiếp vào hệ thần kinh trung ương và làm tăng thần kinh nhu mô não. Khi vào hệ thần kinh trung ương, chúng hoạt hóa các nhân sâu trung ương bằng cách tác động đến hormone thần kinh và tế bào thần kinh cholinergic, gamma-aminobutyric acid, beta-endorphin và chức năng phóng thích hormone adrenocorticotrophic. Những điều này dẫn đến rối loạn nội tiết thần kinh, hành vi và nhận thức và thậm chí như hạch giao cảm để điều hòa miễn dịch. Nhiễm chất trung gian bao gồm cytokine, prostaglandine, nitric oxide liên quan đến hoạt hóa đáp ứng miễn dịch trong hệ thần kinh trung ương bằng cách điều hòa các chất vận chuyển thần kinh và chất tiết thần kinh. Hệ thần kinh cholinergic và các hệ thống đáp ứng kháng viêm khác cũng được hoạt hóa, gây ra sự tăng cường của phản ứng miễn dịch mô viêm/kháng viêm trong tín hiệu hoạt hóa.

3.4.2. Rối loạn chức năng tế bào não

Sepsis sản xuất các cytokine tiền viêm, đi vào trong nhu mô não và làm thay đổi nồng độ stress oxy hóa dẫn đến rối loạn chức năng tế bào não. Các cytokine viêm vào trong nhu mô não gắn với các thụ thể bề mặt tế bào não và khuếch đại đáp ứng viêm. Sepsis như hạch giao cảm đến nhiều khu vực não khác nhau với vỏ não và hạch hạch là những vùng nhạy cảm cao. Các tế bào thần kinh hạch như hạch giao cảm có thể xảy ra apoptosis và tăng cường và chất tế bào pyroptosis trong các

mô thần kinh. Đây là một trong những cơ chế nên có sự suy giảm nhận thức. Sepsis cũng làm gián đoạn chức năng ty thể, gây sản xuất ROS và các loại nitrogen phản ứng (RNS: reactive nitrogen species). Hơn nữa, ty thể bị tổn thương có thể phóng thích DAMPs. Những tác động này có thể làm tổn thương cấu trúc màng tế bào và gây viêm, làm apoptosis tế bào thần kinh và suy giảm nhận thức.

Microglia, 1 dòng nhóm cơ thể di chuyển bào trong não, là 1 thành phần quan trọng của thần kinh trung ương và đóng vai trò quan trọng trong chức năng và bệnh lý hệ thần kinh trung ương. Các tế bào này ở màng não chủ yếu có nguồn gốc từ tế bào gốc và di chuyển, được vận chuyển thông qua kênh mạch máu giữa xương sọ và màng não. Trong một số trường hợp như chấn thương não hay viêm thần kinh, những tế bào này có thể di chuyển vào trong nhu mô não và biệt hóa thành di chuyển bào để điều chỉnh đáp ứng miễn dịch. Do đó, microglia thể hiện một hệ thống thông qua các tế bào trong cơ thể và di chuyển. Trong điều kiện sinh lý bình thường, microglia biểu hiện các đặc điểm khác nhau. Cytokine TGF- β có thể tạo ra phenotype không hoạt động của microglia biểu hiện Smad. Các mạch kết nối thần kinh - microglia hoàn chỉnh, CD 200 trên tế bào thần kinh tương tác với CD200R của microglia, sẽ giúp cho microglia ở trạng thái nghỉ ngơi, bất hoạt. Điều kiện tín hiệu DAP12-trem2 hoạt động cũng là một cách để kích hoạt microglia. Ở trạng thái này, microglia tham gia vào việc giám sát miễn dịch, điều chỉnh khu vực thần kinh và hình thành tế bào thần kinh của môi trường xung quanh thông qua một số loại phân tử các nhánh tín hiệu từ tế bào. Microglia cũng hỗ trợ sự sống sót và phát triển của tế bào thần kinh bằng cách tiết ra các yếu tố dinh dưỡng thần kinh như yếu tố tăng trưởng insulin 1 (IGF1), yếu tố dinh dưỡng thần kinh có nguồn gốc từ não (BDNF), yếu tố tăng trưởng biểu hiện của β (TGF β) và yếu tố tăng trưởng thần kinh (NGF). Sepsis làm giảm các cơ chế ức chế và giải phóng các yếu tố khác nhau như TNF, iNOS hoặc glucose và trao đổi chất liên viêm cho microglia, tạo ra một loạt các yếu tố liên viêm và gây độc thần kinh, do đó mở rộng đáp ứng viêm và tổn thương tế bào thần kinh trong hệ thần kinh trung ương. Các microglia hoạt động được chia thành hai phenotype dựa trên các dấu hiệu và chức năng của kháng nguyên: M1 và M2. M1 là sự hoạt động hóa kinh điển của microglia, chủ yếu trình diện các kháng nguyên bằng một CD16, CD32 và CD86 và tiết ra IL-1, IL-6 và TNF- α , làm trung gian cho đáp ứng viêm và tạo ra tác động gây độc tế bào. Những tác động này góp phần gây chấn thương não và rối loạn chức năng nhận thức. Microglia hoạt động cũng có thể làm trầm trọng thêm tình trạng rối loạn chức năng não bằng cách thay đổi tính thấm của hàng rào máu não. Phenotype M2 là một dạng hoạt động thay thế của microglia, chủ yếu trình diện các kháng nguyên chitinase 3 như Protein3 (Chi3l3), arginase-1 (ARG-1) và CD206. Sự tiết IGF-1 và biểu hiện của TGF- β và các yếu tố chống viêm khác có thể ức chế đáp ứng viêm quá mức. Phenotype M2 microglia cũng có thể tiết ra các yếu tố dinh dưỡng thần kinh và đóng vai trò bảo vệ tế bào thần kinh. Tuy nhiên microglia M2 tăng có thể cản trở việc rối loạn chức năng não trong sepsis. Tóm lại, là tuyến phòng thủ đầu tiên chống lại mầm bệnh hoặc chấn thương, microglia rất quan trọng trong việc duy trì cân bằng nội môi của hệ thần kinh trung ương.

Các tế bào hình sao duy trì cân bằng nội môi hệ thần kinh trung ương thông qua một loạt các chức năng, bao gồm cân bằng nội môi ion và chuyển hóa chất dinh dưỡng thần kinh, cân bằng

đích, điều hòa lưu lượng máu tại chỗ, tạo mô thần kinh, duy trì sự kết nối và tính mềm dẻo của synapse. Tế bào hình sao trình diện nhiều loại thụ thể cho DAMP và PAMP, bao gồm TLR, NLR, kinase protein phosphoryl hóa RNA sợi đôi, thụ thể scavenger, thụ thể mannose, các thụ thể và các chất trung gian như CXC chemokine ligand-10 (CXCL10), chemokine (mô tip C-C) ligand 2 (CCL2), IL-6 và yếu tố hoại tử hóa tế bào B thụ thể TNF (BAFF). Sau khi hoại tử hóa, tế bào hình sao tiết ra các yếu tố tiền viêm, gây ra và/hoặc điều hòa tình trạng viêm thần kinh. Các yếu tố có nguồn gốc từ tế bào hình sao có hoạt tính tiền viêm điển hình như: (i) chemokine (bao gồm protein hóa học điều chỉnh bạch cầu đơn nhân-1 (MCP-1/CCL2), CCL5 (RANTES), CCL7, CCL8, CCL12, CXCL1, CXCL8 (IL-8), CXCL9, IFN- γ -protein complexing-10 (IP-10/CXCL10), CXCL12, và CXCL16), (ii) cytokine và các yếu tố tăng trưởng (bao gồm IL1- β , IL-6, IL-11, IL-15, IL-17, TNF- α , BAFF và VEGF), (iii) các yếu tố tín hiệu nội bào (bao gồm NF- κ B, SOCS3 và Act1) và (iv) các phân tử tác động nội bào như (bao gồm PGE và NO). Nhiều cytokine tiền viêm này làm trầm trọng thêm tổn thương thần kinh, dẫn đến rối loạn chức năng não trong sepsis. Tế bào hình sao cũng điều chỉnh tình trạng viêm thần kinh trong sepsis bằng cách kích hoạt sự hoại tử hóa của microglia. Microglia hoạt hóa trong não bị viêm kích hoạt phenotype nhiều mặt của thần kinh rõ rệt, đặc trưng bởi sự giải phóng nhiều cytokine và ROS/RNS, góp phần gây chết tế bào ở các vùng não bị tổn thương đặc biệt. Trong quá trình sepsis, PAMP có thể gắn với các thụ thể trên bề mặt tế bào hình sao, chẳng hạn như TLR4, hoạt hóa NLRP3 inflammasome để gây ra pyroptosis và giải phóng histone để làm tổn thương các tế bào thần kinh. Bằng cách ức chế tái hấp thu glutamate bởi tế bào hình sao, sepsis như hoạt động điều chỉnh chức năng thần kinh. Tế bào hình sao là một phần quan trọng của hàng rào máu não và kiểm soát tính thấm của nó. Sau khi hoại tử hóa, tế bào hình sao tạo ra VEGF-A và thymidine phosphorylase (TYMP/yếu tố tăng trưởng tế bào nội mô 1, ECGF1), ngăn chặn sự trình diện của protein liên kết vòng bất trong tế bào nội mô não, do đó tăng cường sự phá hủy của hàng rào máu não. Để đáp ứng với nhiễm trùng đặc biệt máu, tế bào hình sao cũng tiết ra CCL11, chất này làm suy giảm khả năng hấp thụ và trí nhớ não ngắn hạn và trung thành, điều chỉnh hoạt động hóa sự di chuyển của microglia và sự xâm nhập ROS, do đó gây tổn thương tế bào thần kinh hội nhập mã, thay đổi hành vi và suy giảm trí nhớ.

Các tế bào thần kinh có thể bị tổn thương thông qua nhiều cơ chế khác nhau trong quá trình sepsis. Microglia hoạt hóa có thể gây tổn thương tế bào thần kinh bằng cách giải phóng các cytokine gây viêm và ROS. Microglia cũng có thể tạo ra sự biến đổi tế bào hình sao A1 thành tế bào thần kinh bị tổn thương. Ngoài việc tiết ra các cytokine gây viêm, tế bào hình sao còn tác động đến sự phóng thích các chất dẫn truyền thần kinh, cuối cùng dẫn đến tổn thương tế bào thần kinh. Sepsis có thể làm rối loạn chức năng cân bằng nội môi của tế bào và pyroptosis, điều chỉnh hoạt động ferroptosis và sự căng thẳng mạng lưới nội chất (endoplasmic reticulum stress) của các tế bào thần kinh, tất cả đều có thể dẫn đến tổn thương tế bào thần kinh. Sự hoạt hóa bất thường của các thụ thể màng tế bào thần kinh có thể truyền tín hiệu kích thích và gây ra bệnh PANoptosis. Gần đây, sự tương tác của các cơ quan đang nhận được rất nhiều sự chú ý. Ruột có thể làm tổn thương các tế bào thần kinh thông qua việc tích tụ các cytokine. Tóm lại, trong sepsis, nhiều yếu tố trực tiếp hoặc gián tiếp khác nhau có thể dẫn đến tổn thương tế bào thần kinh và làm trầm trọng thêm sự phát triển của tình trạng suy giảm nhận thức.

3.5. Rối loạn chức năng vi tuần hoàn

Vi tuần hoàn bình thường là điều kiện thiết yếu duy trì chức năng hệ thống kinh trung ương. Sepsis kích hoạt rối loạn đông máu bằng cách hoạt hóa tế bào nội mô, tăng cường hoạt động của dòng thác đông máu và thúc đẩy hình thành vi huyết khối. Nội mô não được hoạt hóa sản xuất hóa thrombin, chất điều hòa quá trình đông máu thông qua sự phân cắt prothrombin bởi yếu tố X. Thrombin sau đó chuyển fibrinogen hòa tan thành fibrin và hoạt hóa tiểu cầu, dẫn đến các vi tắc nghẽn. Sự hình thành vi huyết khối liên tục làm trầm trọng thêm tình trạng thiếu máu cục bộ do tắc nghẽn mạch máu ngoài vị trí tắc ban đầu. Việc thiếu hụt cung cấp oxy và chất dinh dưỡng càng làm trầm trọng thêm hoạt động của tế bào nội mô và gây ra rối loạn chức năng đông máu, dẫn đến thiếu máu cục bộ hoặc tổn thương xuất huyết. Hơn nữa, các nghiên cứu cơ bản và lâm sàng cho thấy sepsis làm tổn thương chức năng điều hòa vận mạch não và điều hòa huyết áp, như hạ huyết áp giảm tưới máu não và làm nặng thêm tổn thương não. Mặc dù tổn thương vi tuần hoàn não đóng vai trò quan trọng với tiên lượng rối loạn chức năng não do sepsis. Rối loạn chức năng vi tuần hoàn được đặc trưng bởi sự khởi phát nhanh chóng và rõ ràng xảy ra trước hoặc thay đổi trong khu vực mạch - thần kinh và tuần hoàn hệ thống. Tuy nhiên, có rất ít phương pháp chẩn đoán và hiểu quả để phát hiện vi tuần hoàn não trên lâm sàng. Mặc dù các thông số tuần hoàn hệ thống có thể thay đổi trong sepsis nhưng khó áp dụng chúng vào vi tuần hoàn vận mạch rõ ràng. Hiện tại, việc đánh giá và tối ưu hóa tưới máu não vận mạch có kết quả thuyết phục, nhưng các báo cáo khám nghiệm thi đã xác nhận rằng sepsis gây ra nhiễu vi mạch máu, đặc biệt là những khu vực có lưu lượng máu não thấp đối với thóp. Và một nghiên cứu MRI đã tiết lộ rằng những bệnh nhân bị nhiễm trùng huyết có nguy cơ biến chứng do thiếu máu cục bộ cao hơn.

Tóm lại, vi tuần hoàn bất suy giảm có thể góp phần gây bệnh cho tổn thương não do nhiễm trùng huyết, đặc biệt là suy giảm nhận thức do sepsis. Hiện tại, có 2 giả thuyết về suy giảm nhận thức do sepsis: (a) giả thuyết cho rằng thoái hóa thần kinh liên quan đến hoạt hóa microglia và (b) giả thuyết cho rằng suy giảm vi tuần hoàn liên quan đến mạch máu. Những giả thuyết này được đan xen và cần được điều tra thêm.

3.6. Rối loạn chức năng não

Mặc dù viêm thần kinh thường xảy ra ở dạng lan tỏa, bệnh nhân sepsis thường bị nhiễu vận mạch và một số vùng não đặc biệt nhạy cảm với viêm thần kinh hoặc thiếu hụt hàng rào máu não, khiến hệ thống công trình tiếp nhận các cytokine gây viêm ngoại biên. Hai hướng đi đặc biệt đối với tổn thương khi sepsis vì tình trạng viêm, thiếu máu cục bộ, thiếu oxy và rối loạn điều hòa máu đều có thể làm tổn thương vùng hệ thống. Hơn nữa, những thay đổi này có thể xảy ra trong quá trình sepsis. Các chế độ stress oxy hóa ở vùng hệ thống có thể làm giảm tổn thương và

suy giảm nhận thức trong sepsis. Ngoài ra, các vùng khác của não, bao gồm vỏ não, tiểu não và thân não cũng bị tổn thương do sepsis. Vì vậy, người ta tin rằng tổn thương não do sepsis biểu hiện ở dạng lan tỏa và có liên quan chặt chẽ đến suy giảm nhận thức.

Rối loạn chức năng não do sepsis được nhìn nhận thay đổi về ý thức cũng như rối loạn chức năng hệ thống tim mạch và miễn dịch và góp phần làm cho bệnh nhân có tiên lượng xấu. Thân não kiểm soát các đáp ứng miễn dịch thông qua hệ thống thần kinh giao cảm và phó giao cảm. Trong quá trình sepsis, thay đổi trong chức năng truyền thần kinh cholinergic cũng là nguyên nhân quan trọng gây ra rối loạn chức năng não. Con đường cholinergic ở thân não có thể làm giảm các hoạt động tim mạch và viêm thần kinh trong quá trình nhiễm độc. Nhân thân não nhạy cảm với sepsis và việc điều trị tình trạng này có thể làm giảm bớt rối loạn chức năng não do sepsis, bao gồm viêm thần kinh và rối loạn chức năng nhận thức.

Ngoài ra, sepsis cũng gây tổn thương hệ thống truyền thần kinh, cuối cùng làm tăng tổn thương thần kinh não. Các hệ thống truyền thần kinh này bao gồm acetylcholine, GABA, dopamine, norepinephrine, serotonin và glutamate. Trong quá trình sepsis, sự tăng hợp chức năng truyền thần kinh cũng bị thay đổi bởi các axit amin gây độc thần kinh như NO, tryptophan và phenylalanine. Rối loạn chức năng chuyển hóa do suy gan và thận do sepsis và các loại thuốc khác nhau có thể ảnh hưởng đến sự tăng hợp và phóng thích chức năng truyền thần kinh.

4. Triệu chứng lâm sàng của rối loạn chức năng não do sepsis

Về mặt lâm sàng, rối loạn chức năng não do sepsis được đặc trưng bởi các triệu chứng thần kinh khu trú, suy giảm nhận thức, trầm cảm, suy giảm khả năng chú ý, rối loạn tâm trạng và các vấn đề về phối hợp vận động, cũng như giảm khả năng lý trí, nhận thức, hiểu biết, trí thông minh, xử lý tâm thần và tiếp xúc xã hội. Kích động tâm thần vận động, hội chứng lo âu, giảm biểu hiện thể giác (trí nhận thức giai đoạn và ngộ nghĩnh), mất thăng bằng, thay đổi khả năng đi hành và trí tuệ, rối loạn nhịp sinh học cũng đã được quan sát thấy trong các trường hợp rối loạn chức năng não do sepsis. Hơn nữa, thay đổi động thái về chức năng não và tim mạch đã được báo cáo, theo đó hội chứng tim phổi và thông khí nhân tạo được sử dụng làm phương pháp điều trị. Rối loạn chức năng não do sepsis cũng ảnh hưởng đến tuabin hoàn ngoại biên và mối liên hệ của nó với cơ chế tín hiệu như mô não. Suy giảm vi mạch não và giảm vi tuần hoàn, cũng như giảm tăng sản mô ch máu và sản xuất máu được tạo ra cũng như mất mao mạch hàng loạt chức năng, là những đặc điểm chính của rối loạn chức năng não do sepsis. Một đặc điểm quan trọng khác là các bất thường về vi tuần hoàn não trong quá trình khởi phát và tiến triển của rối loạn chức năng não do sepsis. Do đó, vì rối loạn chức năng não do sepsis thuộc các chứng thần kinh đặc biệt nên các bác sĩ lâm sàng nên sử dụng chẩn đoán lâm sàng dựa trên tiền sử bệnh nhân để xác định xem rối loạn chức năng não có phải do sepsis hay không.

5. Chẩn đoán

Chẩn đoán rối loạn chức năng não do sepsis là một chẩn đoán loại trừ và đòi hỏi các nguyên nhân tiềm ẩn khác gây rối loạn chức năng thần kinh, bao gồm tác động của thuốc, rối loạn chuyển hóa, các bệnh trung ương nguyên phát như viêm màng não, viêm não, bệnh mạch máu não và động kinh, cũng như các phản ứng viêm toàn thân không nhiễm trùng như bỏng, viêm tụy nặng và chấn thương nặng cấp tính loại trừ trước tiên. Khám thần kinh là phương tiện chính để xác định bệnh nhân rối loạn chức năng não do sepsis nhưng không phù hợp với bệnh nhân thở máy trong trạng thái an thần sâu. Điều này đôi khi có thể có hiệu quả nhưng nên kết hợp với các thăm khám khác để đánh giá toàn diện.

Hiện nay, một số dấu hiệu sinh học đã được sử dụng để đánh giá rối loạn chức năng não do sepsis. Nhưng bệnh chèn ép chèn ép a d y d , chèn ép c s d ng r ã trên lâm sàng

Bảng 1: Các dấu hiệu sinh học để theo dõi rối loạn chức năng não do sepsis

Dấu ấn sinh học	Ý nghĩa	Mẫu
CRP và PCT	Nồng độ CRP cao chỉ điểm rối loạn chức năng não cấp tính kéo dài	Huyết tương
NT-proCNP	Nồng độ đỉnh của NT-proCNP trong phase sớm của sepsis dự đoán SAE	Huyết tương
IL-6, IL-8, IL-10, TNF- α , S-100 β	Liên quan nghịch đến những ngày không mê sảng	Huyết tương
Neurofilament (Nf)	Nf có thể dự đoán kết cục nhận thức kém hơn ở bệnh nhân SAE	Dịch não tủy và huyết tương
Adiponectin, Tau và neopterin	Cao hơn có ý nghĩa ở những bệnh nhân mê sảng	Huyết tương

Table 2

Suggested treatments to sepsis-induced brain dysfunction.

Therapies	Mechanism
Vagus nerve stimulation	Regulation inflammatory response to protect organs [74]
Antioxidant therapies	Reduces oxidative stress to improve brain function [74]
Glucocorticoids	Regulate the secretion of hormones and anti-inflammatory [144]
CNI-1493	Regulation neuroinflammation by inhibiting P38/MAPK signaling [145]
Hypothermia	Change antibiotic pharmacokinetics [146]
IDO	Influences neuroinflammation [147]
Rg1	Anti-inflammation, suppress apoptosis, and autophagic degradation [148]
CC16	Anti-inflammatory, antioxidant, regulation autophy [153]