

评估体外膜肺氧合支持下心脏骤停患者神经预后的生物标志物

倪培峰^{1,2} 张伟东^{2,3} 张根生⁴ 陈启江⁵ 朱英² 胡炜² 刁孟元^{1,2}

¹浙江大学医学院, 杭州 310058; ²西湖大学医学院附属杭州市第一人民医院重症医学科, 杭州 310006; ³浙江中医药大学第四临床医学院, 杭州 310053; ⁴浙江大学医学院附属第二医院重症医学科, 杭州 310009; ⁵宁海县第一医院重症医学科, 宁波 315600

通信作者: 刁孟元, Email: diaomengyuan@hospital.westlake.edu.cn

【摘要】目的 探究血清神经元特异性烯醇化酶 (neuron-specific enolase, NSE) 水平与静脉-动脉体外膜肺氧合 (veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation, VA-ECMO) 支持下心脏骤停 (cardiac arrest, CA) 患者神经系统不良预后的关系。**方法** 回顾性分析西湖大学医学院附属杭州市第一人民医院、浙江大学医学院附属第二医院于 2018 年 12 月至 2024 年 2 月收治的接受 VA-ECMO 支持的成年 CA 患者, 收集一般临床资料和 ECMO 启动后 24、48、72 h 的血清 NSE 水平。根据出院时格拉斯哥-匹兹堡脑功能表现分级 (cerebral performance category, CPC) 将患者分为神经系统结局不良组 (CPC 3~5) 和良好组 (CPC 1~2), 比较两组血清 NSE 水平的差异。受试者工作特征曲线用于评估三个时段血清 NSE 水平预测 CA 患者不良神经系统结局的准确性, 并通过 Youden 指数确定最佳截断值。通过多因素逻辑回归分析确定血清 NSE 水平与神经系统不良结局的关系。以年龄、性别、CA 地点、体外心肺复苏 (extracorporeal cardiopulmonary resuscitation, ECPR) 进行亚组分析。**结果** 本研究共纳入 120 例符合条件的 CA 患者, 其中 88 例 (73.3%) 出院时神经系统结局不良。在 ECMO 启动后 24、48、72 h, 神经系统结局不良组的血清 NSE 水平均高于良好组 (均 $P < 0.05$)。72 h 的血清 NSE 水平预测不良结局的准确性最高, 曲线下面积 (area under the curve, AUC) 为 0.91 (95%CI: 0.85~0.96), 截断值为 42.0 $\mu\text{g/L}$, 24、48 h 的 AUC 值分别为 0.78 (95%CI: 0.69~0.86) 和 0.87 (95%CI: 0.80~0.94), 截断值分别为 70.6 $\mu\text{g/L}$ 和 64.5 $\mu\text{g/L}$ 。多因素逻辑回归分析显示 72 h 血清 NSE 水平与神经系统不良结局有关 ($P < 0.05$), 72 h NSE $> 42.0 \mu\text{g/L}$ 是预测不良结局的独立危险因素 ($OR=20.29$, 95%CI: 2.90~92.15)。亚组分析结果显示, 在年龄 < 60 岁、男性或女性、院外或院内 CA、是否进行 ECPR 的患者中, 72 h 血清 NSE 水平是 CA 患者神经系统不良结局的独立危险因素 ($P < 0.05$)。**结论** VA-ECMO 启动后 72 h 血清 NSE 水平升高与 CA 患者神经系统不良预后有关, 截断值为 42.0 $\mu\text{g/L}$ 。

【关键词】 心脏骤停; 神经元特异性烯醇化酶; 体外膜肺氧合; 神经系统预后; 危险因素

基金项目: 浙江省医药卫生重点科技计划项目 (WKJ-ZJ-2315); 浙江省医药卫生科技计划 (2022KY1197)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2025.01.005

Biomarkers for evaluating neurological outcomes in cardiac arrest patients supported by extracorporeal membrane oxygenation

Ni Peifeng^{1,2}, Zhang Weidong^{2,3}, Zhang Gensheng⁴, Chen Qijiang⁵, Zhu Ying², Hu Wei², Diao Mengyuan^{1,2}

¹Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310058, China; ²Department of Critical Care Medicine, Hangzhou First People's Hospital Affiliated to Westlake University School of Medicine, Hangzhou 310006, China; ³The Fourth Clinical School of Zhejiang Chinese Medicine University, Hangzhou 310053, China; ⁴Department of Critical Care Medicine, Second Affiliated Hospital Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310009, China; ⁵Department of Critical Care Medicine, Ninghai First Hospital, Ningbo 315600, China

Corresponding author: Diao Mengyuan. Email: diaomengyuan@hospital.westlake.edu.cn

【 Abstract 】 Objective To investigate the correlation between serum neuron-specific enolase (NSE) levels and poor neurological outcomes in cardiac arrest (CA) patients supported by veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation (VA-ECMO). **Methods** This retrospective analysis was conducted on adult CA patients treated with VA-ECMO at Hangzhou First People's Hospital Affiliated to Westlake University School of Medicine, and Second Affiliated Hospital Zhejiang University School of Medicine, from December 2018 to February 2024. General clinical data and serial serum NSE levels at 24, 48, and 72 h after ECMO initiation were collected. Based on the Glasgow-Pittsburgh Cerebral Performance Category (CPC) at discharge, patients were divided into poor neurological outcome group (CPC 3-5) and good neurological outcome group (CPC 1-2). Differences in serum NSE levels between the two groups were compared. The accuracy of serum NSE levels at three time points in predicting poor neurological outcomes in CA patients was assessed via receiver operating characteristic curves, and the optimal cut-off values were determined by the Youden index. Multivariate logistic regression analysis was performed to determine the relationship between serum NSE levels and poor neurological outcomes. Subgroup analysis was based on age, sex, location of CA, and extracorporeal cardiopulmonary resuscitation (ECPR). **Results** A total of 120 eligible CA patients were included, with 88 patients (73.3%) having poor neurological outcomes at discharge. Serum NSE levels at 24, 48, and 72 h after ECMO initiation were higher in the poor outcome group compared to the good outcome group (all $P < 0.05$). The serum NSE level at 72 h had the highest accuracy in predicting poor outcomes, with an area under the curve (AUC) of 0.91 (95%CI: 0.85-0.96), and a cut-off value of 42.0 $\mu\text{g/L}$. The AUCs for 24 and 48 h were 0.78 (95%CI: 0.69-0.86) and 0.87 (95%CI: 0.80-0.94), with cut-off values of 70.6 $\mu\text{g/L}$ and 64.5 $\mu\text{g/L}$, respectively. Multivariate logistic regression analysis suggested that the serum NSE level at 72 h was associated with poor outcomes ($P < 0.05$), and an NSE level $> 42.0 \mu\text{g/L}$ was an independent risk factor for poor outcomes ($OR = 20.29$, 95%CI: 2.90-92.15). Subgroup analysis showed that serum NSE level at 72 h was an independent risk factor for poor neurological outcomes in CA patients aged < 60 years old, male or female, out-of-hospital or in-hospital CA, and whether to perform ECPR (all $P < 0.05$). **Conclusion** Elevated serum NSE levels at 72 h after VA-ECMO initiation are associated with poor neurological outcomes in CA patients, with the cut-off value of 42.0 $\mu\text{g/L}$.

【 Keywords 】 Cardiac arrest; Neuron-specific enolase; Extracorporeal membrane oxygenation; Neurological prognosis; Risk factors

Fund programs: Zhejiang Provincial Medical and Health Technology Project (WKJ-ZJ-2315); Zhejiang Provincial Medical and Health Technology Project (2022KY1197)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2025.01.005

心脏骤停 (cardiac arrest, CA) 是成人猝死的主要原因, 在发达国家的生存率仅 9.1%~18.8%^[1]。CA 的高死亡率和高致残率是医学亟待解决的问题。随着体外生命支持技术的成熟, 静脉-动脉体外膜肺氧合 (veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation, VA-ECMO) 为难治性 CA 和心源性休克的患者提供持续的体外循环支持^[2], 使出院生存率得到了一定程度的提高^[3-4]。CA 患者的神经预后评估应是多元化的^[5-6], 而临床检查如脑干反射、运动反应等易受镇静镇痛药物的干扰, 影像学检查也总是难以实现^[7-8]。生物标志物因其易于获取和

检测而受到广泛的研究^[9], 其中神经元特异性烯醇化酶 (neuron-specific enolase, NSE) 作为神经元损伤的产物, 是唯一推荐用于复苏患者预后评估的生物标志物^[5]。目前研究多关注 NSE 在传统心肺复苏患者中的预后价值^[10], 仅几项研究对 NSE 与体外膜肺氧合 (extracorporeal membrane oxygenation, ECMO) 支持下 CA 患者神经系统结局的关系进行了阐述^[11-15], 但仍有不足, 并且国内外指南尚未对这种情况下的预后评估做出建议^[5, 16]。因此, 本研究旨在探索血清 NSE 水平与 VA-ECMO 支持下 CA 患者不良神经系统结局之间的关联性。

1 资料与方法

1.1 研究对象

本研究为多中心回顾性研究,选取 2018 年 12 月至 2024 年 2 月浙江省杭州市两家医院(西湖大学医学院附属杭州市第一人民医院、浙江大学医学院附属第二医院)收住的困难治性 CA 或心源性休克而接受 VA-ECMO 支持的 CA 患者。排除标准为:(1) 年龄不满 18 周岁;(2) 启动 ECMO 后 72 h 内未按照 24 h 的间隔进行 NSE 连续测量;(3) CA 前存在神经功能障碍;(4) 蛛网膜下腔出血、脑卒中或创伤性脑损伤所致的 CA;(5) 启动 ECMO 后存活时长不足 72 h。本研究经西湖大学医学院附属杭州市第一人民医院伦理委员会审查通过,批准文号:IIT-20230420-0077-01。

1.2 临床资料收集

收集患者相关临床资料,包括人口统计信息、CA 地点、目击者、旁观者心肺复苏、电除颤、CA 到 ECMO 启动时间、ECMO 参数、合并症、生命体征、实验室检查、治疗、评分等。NSE 在纳入研究的两家医院中是实验室常规开展检测的项目,均使用标准的 NSE 定量检测试剂盒(荧光免疫分析法,上海透景生命科技股份有限公司,中国)。在启动 ECMO 后的 24、48、72 h 连续采集血液样本,定量评估血清 NSE 的水平。凡提示溶血的样本则被排除。

使用格拉斯哥-匹兹堡脑功能表现分级(cerebral performance category, CPC)表示出院时的神经系统功能状态,将患者分为神经系统结局良好组(CPC 1~2 级)和神经系统结局不良组(CPC 3~5 级)^[17]。

1.3 ECMO 管理

由专业的 ECMO 团队判定指征,并提出启动 VA-ECMO 的决策。传统心肺复苏 20 min 后无自主循环恢复(return of spontaneous circulation, ROSC),或复苏成功但出现难治性心源性休克或自主心律不能维持的情况下,可启动 VA-ECMO。VA-ECMO 的植入按照指南标准执行^[18],一般从股血管通路进行置管。ECMO 转机后,由专业的 ECMO 诊疗中心负责患者的规范化管理。床旁心脏超声评估心功能恢复、泵支持强度下降、不使用或低剂量儿茶酚胺维持下血流动力学稳定时,考虑撤机。脱机试验成功后进行拔管。另外,治疗无效、严重并发症、放弃继续生命支持治疗时,则撤除 VA-ECMO。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 软件(25.0 版)和 R 软件(4.3.2 版)对数据进行分析。使用 Kolmogorov-Smirnov 检验来确定连续变量的正态性,将连续变量根据是否符合正态分布分别表示为均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)或中位数(四分位数) $[M(Q_1, Q_3)]$,使用独立样本 *t* 检验或 Mann-Whitney *U* 检验进行比较。分类变量表示为频数(百分数),使用卡方检验或 Fisher 精确检验进行比较。比较 CA 患者神经系统结局良好组和不良组之间临床数据以及 24、48、72 h 血清 NSE 水平的差异。绘制受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic curve, ROC)评估不同时段的血清 NSE 水平对预测 CA 患者不良神经系统结局的准确性,评价指标包括曲线下面积(area under the curve, AUC)、敏感度、特异度和 Youden 指数。计算 Youden 指数最大时对应的血清 NSE 水平为最佳截断值。使用单因素联合多因素逻辑回归分析各变量与 VA-ECMO 支持下 CA 患者不良神经系统结局的关系,并以年龄、性别、CA 地点、体外心肺复苏(extracorporeal cardiopulmonary resuscitation, ECPR)情况进行亚组分析。以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 纳入患者的一般临床资料

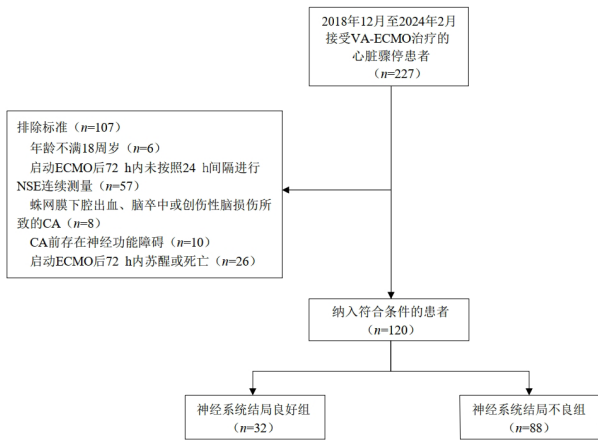
经筛选,共有 120 例符合条件的 CA 患者纳入本研究(图 1)。其中 88 例(73.3%)神经系统结局不良(CPC 3~5 级),32 例(26.7%)神经系统结局良好(CPC 1~2 级),42 例(35.0%)在出院时死亡(CPC 5 级)。85 例(70.8%)为院内 CA,86 例(71.7%)为心源性 CA,37 例(30.8%)为 ECPR。

两组比较显示,神经系统结局不良组患者的除颤、连续性肾脏替代治疗(continuous renal replacement therapy, CRRT)比例、凝血酶原时间、国际标准化比值、肌酐、乳酸、序贯器官衰竭评分(sequential organ failure assessment, SOFA)和急性生理与慢性健康评分(acute physiology and chronic health evaluation, APACHE II)均高于良好组,而血小板计数、格拉斯哥昏迷评分(Glasgow coma scale, GCS)均低于良好组。其他变量在两组之间差异无统计学意义。不良组患者的重症监护室(intensive care unit, ICU)住院时长较良好组短。见表 1。

表 1 CA 神经系统结局良好组和不良组的临床资料比较
Table 1 Comparison of clinical data between good and poor neurological outcomes of CA

变量	全体 (n=120)	良好组 (n=32)	不良组 (n=88)	统计值	P 值
一般情况					
年龄 (岁) ^a	52.28 ± 15.53	50.88 ± 12.20	52.80 ± 16.61	-0.687	0.493
男性 ^b	89 (74.2)	22 (68.8)	67 (76.1)	0.671	0.414
合并症 ^b					
高血压	47 (39.2)	11 (34.4)	36 (40.9)	0.422	0.517
糖尿病	21 (17.5)	2 (6.3)	19 (21.6)	3.829	0.050
冠状动脉粥样硬化性心脏病	52 (43.3)	13 (40.6)	39 (44.3)	0.133	0.718
慢性心力衰竭	27 (22.5)	5 (15.6)	22 (25.0)	1.184	0.277
恶性肿瘤	7 (5.8)	3 (9.4)	4 (4.6)	0.307	0.577
CA 特点 ^b					
院外 CA	35 (29.2)	9 (28.1)	26 (29.6)	0.018	0.880
有目击者	120 (100)	32 (100)	88 (100)	-	-
旁观者心肺复苏	106 (88.3)	30 (93.8)	76 (86.4)	0.634	0.428
除颤	65 (54.2)	24 (75.0)	41 (46.6)	7.625	0.006
治疗手段 ^b					
经皮冠状动脉介入治疗	42 (35.0)	12 (37.5)	30 (34.1)	0.121	0.729
连续肾脏替代治疗	95 (79.2)	20 (62.5)	75 (85.2)	7.348	0.007
主动脉内球囊反搏	44 (36.7)	9 (28.1)	35 (39.8)	1.370	0.242
目标体温管理	111 (92.5)	29 (90.6)	82 (93.2)	0.008	0.938
生命体征 ^a					
心率 (次/min)	97.27 ± 18.02	97.89 ± 20.10	96.97 ± 17.53	0.121	0.903
收缩压 (mmHg)	114.61 ± 12.36	111.89 ± 9.85	115.89 ± 13.43	-0.801	0.433
舒张压 (mmHg)	74.77 ± 9.92	70.56 ± 7.95	76.76 ± 10.31	-1.588	0.124
平均动脉压 (mmHg)	86.14 ± 8.22	83.15 ± 8.32	87.55 ± 7.99	-1.344	0.190
呼吸频率 (次/min)	17.02 ± 5.52	16.11 ± 1.41	17.45 ± 6.64	-0.593	0.559
实验室检查 ^c					
血红蛋白 (g/L)	94.00 (77.00, 116.00)	104.00 (85.50, 126.50)	91.50 (73.00, 115.00)	-1.566	0.117
白细胞 ($\times 10^9/L$)	14.80 (10.10, 18.90)	14.80 (12.00, 20.20)	14.85 (9.33, 18.88)	-0.694	0.489
血小板 ($\times 10^9/L$)	120.00 (82.00, 176.00)	140.00 (112.50, 198.00)	113.50 (64.25, 171.25)	-1.991	0.047
凝血酶原时间 (s)	19.20 (16.50, 25.15)	17.40 (15.55, 22.75)	19.80 (16.93, 25.40)	-2.191	0.029
国际标准化比值	1.69 (1.34, 2.32)	1.46 (1.28, 1.94)	1.74 (1.38, 2.35)	-2.087	0.036
胆红素 ($\mu\text{mol/L}$)	18.90 (12.40, 37.60)	16.80 (12.10, 22.55)	19.35 (12.65, 45.67)	-1.689	0.091
肌酐 ($\mu\text{mol/L}$)	145.00 (101.00, 184.00)	116.00 (84.50, 171.00)	151.00 (107.50, 185.00)	-2.200	0.028
乳酸 (mmol/L)	8.89 (5.60, 13.80)	7.50 (4.01, 10.04)	10.50 (6.10, 14.40)	-2.000	0.045
氧分压 (mmHg)	195.60 (102.30, 331.50)	217.40 (112.75, 339.60)	195.25 (103.28, 303.65)	-0.522	0.606
二氧化碳分压 (mmHg)	31.70 (27.20, 37.70)	30.80 (24.95, 34.95)	32.10 (27.68, 38.72)	-0.991	0.320
实际碳酸氢盐 (mmol/L)	18.80 (15.10, 21.70)	19.10 (16.80, 21.05)	17.85 (14.30, 21.93)	-0.655	0.507
ECMO 参数 ^c					
CA 至 ECMO 启动时间 (min)	89.00 (62.00, 177.00)	85.00 (63.50, 138.00)	98.00 (62.75, 184.75)	-0.991	0.325
持续时间 (d)	5.21 (3.96, 7.78)	4.71 (3.96, 6.98)	5.29 (3.98, 8.25)	-0.466	0.637
初始泵流量 (L/min)	3.20 (2.90, 3.60)	3.25 (2.91, 3.70)	3.20 (2.90, 3.50)	-0.063	0.956
初始气流量 (L/min)	3.00 (3.00, 4.00)	3.50 (3.00, 5.00)	3.00 (3.00, 4.00)	-0.172	0.866
初始转速 (r/min)	3 500.00 (3 060.00, 3 820.00)	3 620.00 (3 325.50, 4 057.50)	3 500.00 (3 001.25, 3 742.50)	-0.207	0.227
评分 ^c					
GCS 评分	3.00 (3.00, 3.00)	3.00 (3.00, 5.00)	3.00 (3.00, 3.00)	-3.114	0.002
SOFA 评分	12.00 (11.00, 16.00)	11.00 (9.00, 12.00)	13.00 (11.00, 16.00)	-3.329	<0.001
APACHE II 评分	29.00 (25.00, 35.00)	25.00 (22.00, 31.00)	30.00 (26.00, 37.75)	-3.353	<0.001
NSE ($\mu\text{g/L}$) ^c					
24 h	67.72 (41.88, 129.05)	43.60 (32.96, 59.90)	88.10 (56.60, 164.03)	-4.471	<0.001
48 h	88.53 (36.61, 201.45)	33.65 (24.30, 48.12)	121.70 (63.91, 255.57)	-6.199	<0.001
72 h	103.75 (32.10, 287.48)	24.25 (20.29, 34.00)	159.05 (76.90, 326.50)	-6.862	<0.001

注: CA 为心脏骤停, ECMO 为体外膜肺氧合, GCS 为格拉斯哥昏迷评分, SOFA 为序贯器官衰竭评分, APACHE II 为急性生理与慢性健康评分, NSE 为神经元特异性烯醇化酶; ^a 为 $\bar{x} \pm s$, ^b 为例 (%), ^c 为 $M (Q_1, Q_3)$



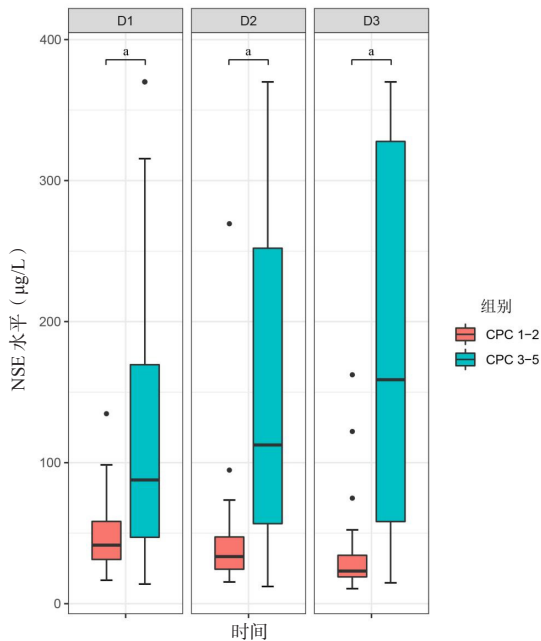
注：VA-ECMO 为动静脉体外膜肺氧合，CA 为心脏骤停

图 1 纳入患者流程图

Fig 1 Flowchart of inclusion patients

2.2 NSE 与不良结局的关联性

如表 1 和图 2 所示，VA-ECMO 转机后 24、48、72 h 的血清 NSE 水平在神经系统结局不良组和良好组之间均差异有统计学意义（均 $P < 0.001$ ），不良组的 NSE 水平明显高于良好组。



注：两组间比较，^a $P < 0.001$

图 2 两组患者血清 NSE 水平的箱形图

Fig 2 Boxplots of serum NSE levels in the two groups

ROC 曲线展示了不同时段的血清 NSE 水平预测 VA-ECMO 支持下 CA 患者不良结局的准确性，见图 3 和表 2。72 h NSE 水平的 AUC 为 0.91 (95%CI: 0.85~0.96)，48 h 的 AUC 为 0.87 (95%CI: 0.80~0.94)，24 h 的 AUC 为 0.78 (95%CI: 0.69~0.86)。DeLong 检验显示，72 h NSE 在预测神经系统不良结局方

面优于 48 h 和 24 h (均 $P < 0.05$)。Youden 指数最大时的血清 NSE 水平确定为最佳截断值，72 h 为 42.0 $\mu\text{g/L}$ ，48 h 为 64.5 $\mu\text{g/L}$ ，24 h 为 70.6 $\mu\text{g/L}$ 。

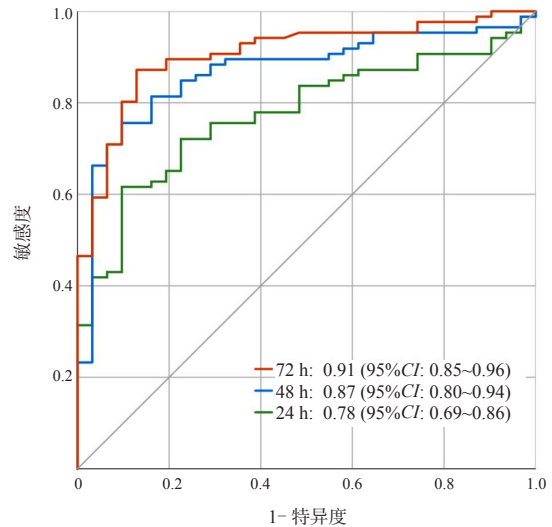


图 3 不同时段 NSE 预测不良结局的 ROC 曲线

Fig 3 ROC curves of NSE predicting poor outcomes at different time periods

表 2 不同时段 NSE 预测不良结局的评价指标

Table 2 Evaluation indexes of NSE predicting poor outcomes in different time periods

指标	AUC (95%CI)	截断值	Youden 指数	敏感度 (95%CI)	特异度 (95%CI)
24 h NSE	0.78 (0.69~0.86)	70.6	0.49	0.87 (0.70~0.96)	0.62 (0.51~0.72)
48 h NSE	0.87 (0.80~0.94)	64.5	0.66	0.90 (0.74~0.98)	0.76 (0.65~0.84)
72 h NSE	0.91 (0.85~0.96)	42.0	0.74	0.87 (0.70~0.96)	0.87 (0.78~0.93)

注：AUC 为曲线下面积，NSE 为神经元特异性烯醇化酶

多因素逻辑回归对表 1 中 $P < 0.05$ 的变量与 VA-ECMO 支持下 CA 患者不良神经系统结局之间的关系进行了分析，结果显示，仅 72 h 的血清 NSE 水平与不良结局有关 ($P < 0.05$)，而与 48 h 和 24 h 的 NSE 水平无关。72 h NSE $> 42.0 \mu\text{g/L}$ 是预测不良结局的独立危险因素， $OR = 20.29$ (95%CI: 2.90~92.15)。见表 3。

以年龄、性别、CA 地点、ECPR 进行亚组分析，结果显示 (表 4)，在年龄 ≥ 60 岁的患者中，ECMO 启动后 72 h 的血清 NSE 水平与 CA 患者神经系统不良结局无关 ($P > 0.05$)。在年龄 < 60 岁、男性或女性、院外或院内 CA、是否进行 ECPR 的患者中，72 h 的血清 NSE 水平是 CA 患者神经系统不良结局的独立危险因素 (均 $P < 0.05$)，且各个亚组与 NSE 之间不存在交互作用。

表 3 多因素逻辑回归分析不良神经预后的独立危险因素
Table 3 Independent risk factors for poor neurological outcomes by multivariate logistic regression

变量	β	<i>S.E</i>	<i>Z</i>	<i>P</i> 值	<i>OR</i> (95% <i>CI</i>)
72 h NSE > 42.0 $\mu\text{g/L}$	3.01	0.99	3.03	0.002	20.29 (2.90~92.15)
48 h NSE > 64.5 $\mu\text{g/L}$	0.25	1.17	0.21	0.834	1.28 (0.13~12.75)
24 h NSE > 70.6 $\mu\text{g/L}$	1.25	1.13	1.11	0.265	3.51 (0.39~31.85)
除颤	-0.86	0.83	-1.04	0.300	0.42 (0.08~2.15)
CRRT	0.11	1.12	0.10	0.919	1.12 (0.12~10.07)
血小板	0.00	0.00	-0.07	0.943	1.00 (0.99~1.01)
凝血酶原时间	-0.12	0.32	-0.37	0.713	0.89 (0.48~1.66)
国际标准化比值	1.85	3.35	0.55	0.581	6.34 (0.11~46.94)
肌酐	0.00	0.01	0.30	0.767	1.00 (0.99~1.02)
乳酸	-0.12	0.08	-1.42	0.154	0.89 (0.75~1.05)
GCS 评分	-0.40	0.29	-1.37	0.169	0.67 (0.38~1.19)
SOFA 评分	0.16	0.16	1.04	0.300	1.18 (0.86~1.61)
APACHE II 评分	0.02	0.06	0.39	0.697	1.02 (0.91~1.16)

注：NSE 为神经元特异性烯醇化酶，APACHE II 为急性生理与慢性健康评分，SOFA 为序贯器官衰竭评分，GCS 为格拉斯哥昏迷评分，CRRT 为连续性肾脏替代治疗

表 4 血清 NSE 水平影响 CA 患者不良神经预后的多因素逻辑回归亚组分析

Table 4 Subgroup analysis of multivariate logistic regression on influence of serum NSE levels on poor neurological outcomes in CA patients

变量	例 (%)	<i>OR</i> (95% <i>CI</i>)	<i>P</i> 值	<i>P</i> 交互值
年龄				0.097
<60 岁	84 (70.0)	1.05 (1.02~1.08)	<0.001	
≥ 60 岁	36 (30.0)	1.02 (1.00~1.04)	0.100	
性别				0.299
男性	32 (36.7)	1.02 (1.00~1.05)	0.039	
女性	88 (73.3)	1.04 (1.02~1.07)	0.001	
CA 地点				0.338
院外	35 (29.2)	1.02 (1.00~1.05)	0.026	
院内	85 (70.8)	1.04 (1.02~1.06)	<0.001	
ECPR				0.229
否	83 (69.2)	1.04 (1.02~1.07)	0.001	
是	37 (30.8)	1.02 (1.00~1.04)	0.046	

注：CA 为心脏骤停，ECPR 为体外心肺复苏

3 讨论

心肺复苏后患者的预后评估对于及时调整诊疗策略、合理配置医疗资源、改善整体生存率具有重要意义。预后评估应当是多模态的，包括体格检查、生物标志物以及影像学等手段。但是由于镇静药物的干扰、技术原因的限制等多种因素，仅血清生物标志物能提供相对稳定而准确的预后评估^[6-7]。NSE 是目前唯一推荐用于 CA 患者预后评估的生物标志物。指南认为 48 h 或 72 h NSE > 60 $\mu\text{g/L}$ 与 CA 患者的不良神经系统结局有关^[5]。但对于 VA-ECMO 支持下 CA 患者的神经功能评估，指南尚未做出明确的建议。

已有一些研究探索了血清 NSE 水平与 VA-

ECMO 支持下 CA 患者不良预后的关联。Schrage 等^[15] 在 129 例 ECPR 患者中，发现 48 h 的血清 NSE 水平辨别不良结局的能力最强，AUC 为 0.87，截断值为 70 $\mu\text{g/L}$ 。但这项研究的结局分组标准有所不同，认为 CPC 评分 3 分的患者尚有神经康复的希望而纳入预后良好组。Floerchinger 等^[14] 在 134 例的 ECPR 患者中，同样确定 48 h 的血清 NSE 水平是预测脑损伤和住院病死率的最佳选择，AUC 分别为 0.733 和 0.737，但这项研究使用脑部 CT 来评价神经功能而不是 CPC 评分。而 Kim 等^[11] 在 ECPR 患者的研究中，发现 72 h 的 NSE 水平区分不良预后的能力最强，AUC 为 0.897，截断值为 53.2 $\mu\text{g/L}$ 。但这项研究的样本量仅 25 例，无法代表整个 ECPR 人群，因此存在较大偏倚。此外，Reuter 等^[12] 前瞻性地研究了 103 例 VA-ECMO 支持下 CA 患者的 NSE 水平与不良结局之间的关系，认为第 3 天的 NSE > 25 $\mu\text{g/L}$ 与 28 d 的病死率和 90 d 的不良功能预后独立相关，而第 1 天和第 7 天的 NSE 水平则与之无关。Brodska 等^[19] 对 Prague-OHCA 试验展开了事后分析，其中包括使用 NSE 对 92 例 ECPR 患者 180 d 的神经预后进行评估，结果发现 48 h 和 72 h 的 NSE 水平在神经预后良好组和不良组之间差异有统计学意义，区分预后良好的 AUC 均为 0.9，截断值分别为 61.3 $\mu\text{g/L}$ 和 56.9 $\mu\text{g/L}$ ，而 24 h 的 NSE 水平在两组之间差异无统计学意义。

本项多中心研究在浙江省杭州市的两家三级医院内展开，旨在探索血清 NSE 水平与 VA-ECMO 支持下 CA 患者不良神经系统结局之间的关联性。首先，本研究通过多因素逻辑回归分析，发现 72 h 的血清 NSE 水平与不良的神经系统结局相关 ($P < 0.05$)，并且预测价值最高，AUC 为 0.91 (95%*CI*: 0.85~0.96)。与先前的一些研究不同，本研究发现 24 h 和 48 h 的 NSE 与不良结局之间并不相关 ($P > 0.05$)。其次，本研究通过计算 Youden 指数的最大值确定最佳截断值为 42.0 $\mu\text{g/L}$ ，并且 72 h NSE > 42.0 $\mu\text{g/L}$ 是预测不良结局的独立危险因素 ($OR = 20.29$, 95%*CI*: 2.90~92.15)。

本研究也存在一些局限性。第一，NSE 是存在于神经元细胞、红细胞、血小板中的一种生物酶^[20-21]，ECMO 运行导致的溶血可能会影响血清 NSE 的水平^[22]。研究认为前 12 h 内的溶血很大程度上损害了 NSE 测量值的可靠性^[23]；但也有研究认为 VA-

ECMO 期间潜在的溶血不会显著影响 NSE 的预后价值^[24]。第二, ECMO 的适应症限制了它在 CA 患者体外生命支持中的应用, 致使病例数远少于传统复苏的 CA 患者, 因此仍存在样本量偏小的问题。第三, 由于 ECPR 患者只占 30.8%, 虽然亚组分析结果显示无论是否进行 ECPR, 血清 NSE 水平升高都是不良神经预后的独立预测因素, 但非 ECPR 患者从 ROSC 到 ECMO 启动之间的时间间隔各异, 这可能影响初始 NSE 数值, 因此需要更大的 ECPR 队列开展进一步研究。第四, 这是一项回顾性研究, 非盲法的数据收集可能导致偏倚。第五, 虽然 NSE 易于获取并相对准确, 但预后评估仍应该是多模态的。

综上, 本研究发现 72 h 的血清 NSE 水平升高与 VA-ECMO 支持下的 CA 患者的不良神经系统结局有关, 为确定 NSE 的预后价值提供了支持, 未来仍需要更大规模的、前瞻性的研究进行验证。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突。

作者贡献声明 倪培峰: 数据收集、统计学分析、论文撰写; 张伟东, 张根生, 陈启江: 数据收集及整理; 刁孟元, 胡炜, 朱英: 研究设计、论文修改

参 考 文 献

- [1] Tsoo CW, Aday AW, Almarzooq ZI, et al. Heart disease and stroke statistics-2023 update: a report from the American heart association[J]. *Circulation*, 2023, 147(8): e93-e621. DOI: 10.1161/CIR.0000000000001123.
- [2] Burrell A, Kim J, Alliegro P, et al. Extracorporeal membrane oxygenation for critically ill adults[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2023, 9(9): CD010381. DOI: 10.1002/14651858.CD010381.pub3.
- [3] Low CJW, Ramanathan K, Ling RR, et al. Extracorporeal cardiopulmonary resuscitation versus conventional cardiopulmonary resuscitation in adults with cardiac arrest: a comparative meta-analysis and trial sequential analysis[J]. *Lancet Respir Med*, 2023, 11(10): 883-893. DOI: 10.1016/S2213-2600(23)00137-6.
- [4] Holmberg MJ, Granfeldt A, Guerguerian AM, et al. Extracorporeal cardiopulmonary resuscitation for cardiac arrest: an updated systematic review[J]. *Resuscitation*, 2023, 182: 109665. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2022.12.003.
- [5] Nolan JP, Sandroni C, Böttiger BW, et al. European resuscitation council and European society of intensive care medicine guidelines 2021: post-resuscitation care[J]. *Intensive Care Med*, 2021, 47(4): 369-421. DOI: 10.1007/s00134-021-06368-4.
- [6] Rossetti AO, Rabenstein AA, Oddo M. Neurological prognostication of outcome in patients in Coma after cardiac arrest[J]. *Lancet Neurol*, 2016, 15(6): 597-609. DOI: 10.1016/S1474-4422(16)00015-6.
- [7] Sandroni C, D' Arrigo S, Cacciola S, et al. Prediction of poor neurological outcome in comatose survivors of cardiac arrest: a systematic review[J]. *Intensive Care Med*, 2020, 46(10): 1803-1851. DOI: 10.1007/s00134-020-06198-w.
- [8] Ben-Hamouda N, Ltaief Z, Kirsch M, et al. Neuroprognostication under ECMO after cardiac arrest: are classical tools still performant?[J]. *Neurocrit Care*, 2022, 37(1): 293-301. DOI: 10.1007/s12028-022-01516-0.
- [9] Song H, Bang HJ, You Y, et al. Novel serum biomarkers for predicting neurological outcomes in postcardiac arrest patients treated with targeted temperature management[J]. *Crit Care*, 2023, 27(1): 113. DOI: 10.1186/s13054-023-04400-1.
- [10] Kurek K, Swieczkowski D, Pruc M, et al. Predictive performance of neuron-specific enolase (NSE) for survival after resuscitation from cardiac arrest: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Clin Med*, 2023, 12(24): 7655. DOI: 10.3390/jcm12247655.
- [11] Kim HB, Yang JH, Lee YH. Are serial neuron-specific enolase levels associated with neurologic outcome of ECPR patients: a retrospective multicenter observational study[J]. *Am J Emerg Med*, 2023, 69: 58-64. DOI: 10.1016/j.ajem.2023.03.047.
- [12] Reuter J, Peoc'h K, Bouadma L, et al. Neuron-specific enolase levels in adults under venoarterial extracorporeal membrane oxygenation[J]. *Crit Care Explor*, 2020, 2(10): e0239. DOI: 10.1097/CCE.0000000000000239.
- [13] Petermichl W, Philipp A, Hiller KA, et al. Reliability of prognostic biomarkers after prehospital extracorporeal cardiopulmonary resuscitation with target temperature management[J]. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*, 2021, 29(1): 147. DOI: 10.1186/s13049-021-00961-8.
- [14] Floerchinger B, Philipp A, Camboni D, et al. NSE serum levels in extracorporeal life support patients-Relevance for neurological outcome?[J]. *Resuscitation*, 2017, 121: 166-171. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2017.09.001.
- [15] Schrage B, Rübsamen N, Becher PM, et al. Neuron-specific-enolase as a predictor of the neurologic outcome after cardiopulmonary resuscitation in patients on ECMO[J]. *Resuscitation*, 2019, 136: 14-20. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2019.01.011.
- [16] 心肺复苏后昏迷患者早期神经功能预后评估专家共识组. 心

肺复苏后昏迷患者早期神经功能预后评估专家共识 [J]. 中华急诊医学杂志, 2019, 28(2): 156-162. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2019.02.006.

[17] Edgren E, Hedstrand U, Kelsey S, et al. Assessment of neurological prognosis in comatose survivors of cardiac arrest. BRCT I Study Group[J]. Lancet, 1994, 343(8905): 1055-1059. DOI: 10.1016/s0140-6736(94)90179-1.

[18] Gajkowski EF, Herrera G, Hatton L, et al. ELSO guidelines for adult and pediatric extracorporeal membrane oxygenation circuits[J]. ASAIO J, 2022, 68(2): 133-152. DOI: 10.1097/MAT.0000000000001630.

[19] Brodska H, Smalcova J, Kavalkova P, et al. Biomarkers for neuroprognostication after standard versus extracorporeal cardiopulmonary resuscitation - A sub-analysis of Prague-OHCA study[J]. Resuscitation, 2024, 199: 110219. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2024.110219.

[20] Schmechel D, Marangos PJ, Zis AP, et al. Brain endolases as specific markers of neuronal and glial cells[J]. Science, 1978, 199(4326): 313-315. DOI: 10.1126/science.339349.

[21] Day IN, Thompson RJ. Levels of immunoreactive aldolase C, creatine kinase-BB, neuronal and non-neuronal enolase, and 14-3-3 protein in circulating human blood cells[J]. Clin Chim Acta, 1984, 136(2/3): 219-228. DOI: 10.1016/0009-8981(84)90295-x.

[22] Geisen U, Benk C, Beyersdorf F, et al. Neuron-specific enolase correlates to laboratory markers of haemolysis in patients on long-term circulatory support[J]. Eur J Cardiothorac Surg, 2015, 48(3): 416-420; discussion420. DOI: 10.1093/ejcts/ezu513.

[23] Johnsson P, Blomquist S, Lührs C, et al. Neuron-specific enolase increases in plasma during and immediately after extracorporeal circulation[J]. Ann Thorac Surg, 2000, 69(3): 750-754. DOI: 10.1016/s0003-4975(99)01393-4.

[24] Haertel F, Babst J, Bruening C, et al. Effect of hemolysis regarding the characterization and prognostic relevance of neuron specific enolase (NSE) after cardiopulmonary resuscitation with extracorporeal circulation (eCPR)[J]. J Clin Med, 2023, 12(8): 3015. DOI: 10.3390/jcm12083015.

(收稿日期 : 2024-05-30)

(本文编辑 : 姜宇婷)

《中华急诊医学杂志》2024 年度特邀审稿人名单

(以下名单按姓名汉语拼音排序)

巴 立	白晓霞	宾文凯	陈 明	陈旭锋	单爱军	单鸿伟	丁邦晗	窦清理
杜兰芳	杜庆霞	方理超	高伟波	顾 伟	何新华	呼邦传	胡少东	花 嵘
金杭美	金 魁	李 贺	李新宇	李永宁	李真玉	梁 俊	林炳鏘	林建东
刘江伟	刘 奇	刘晓亮	刘业成	刘作良	马 可	宁铂涛	任晓旭	寿松涛
宋凤卿	孙承业	孙力超	孙 明	孙 鹏	孙仁华	孙 昀	谈定玉	唐朝晖
唐子人	田兆兴	涂建锋	王选铨	王 雪	王 真	吴巧艺	夏 剑	谢定雄
徐昌盛	徐杰丰	许永安	杨 剑	杨 旻	姚美琪	姚 蓉	姚尚龙	尹永杰
张宝荣	张建国	张连阳	张 宁	张 鹏	张 涛	张璞琪	赵 雷	赵小纲
郑粉双	周保纯	周飞虎	周人杰	周荣斌	周亚雄	朱 峰	朱加应	朱君明
朱永坚	邹圣强							

本刊除编委和通讯编委担任审稿任务外, 2024 年还邀请以上专家进行稿件审阅, 他们为提高我刊的学术质量, 付出了宝贵时间和巨大精力, 在此致以崇高敬意和衷心感谢!