

心搏骤停后昏迷患者神经功能预后评估的研究进展

王淦楠 张劲松

210029 南京, 南京医科大学第一附属医院急诊中心

通信作者: 张劲松, Email: zhangjs@ sina. com

DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1671-0282. 2016. 05. 031

【摘要】 心肺复苏后昏迷患者早期神经功能预后评估作为心搏骤停(CA)后管理的重要组成部分, 具有显著的临床意义。本文从神经系统检查、脑电图、诱发电位、神经影像学及血清生物标志物等方面, 结合亚低温治疗对神经功能评估的影响, 综述了 CA 后昏迷患者神经功能预后评估的研究进展。

【关键词】 心搏骤停; 昏迷; 预后; 预测

基金项目: 国家卫计委公益性行业基金(201502019)

Advance in the study of prognostication of neurological outcome in comatose survivors from cardiac arrest Wang Gannan, Zhang Jinsong

Emergency Center, The First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, China

Corresponding author: Zhang Jinsong, Email: zhangjs@ sina. com

【Abstract】 Early prognostication of neurological outcome in comatose survivors after cardiopulmonary resuscitation, an essential component of post-cardiac arrest care is significantly meaningful in both clinical and economic fields. From the perspectives of predictors based on neurological examination, electroencephalogram, evoked potentials, neuroimaging and blood biomarkers and taking advantage of therapeutic hypothermia into consideration, this article reviews the development in evaluation of neurological outcome in comatose survivors after cardiac arrest.

【Key words】 Cardiac arrest; Coma; Outcome; Prognostication

Fund program: Commonweal Industry Fund of National Health and Family Planning Commission of China (201502019)

近年来, 复苏后治疗领域的重大进展显著改善了心脏骤停(cardiac arrest, CA)后昏迷患者的临床预后^[1]。CA后管理的目标在于恢复患者CA前功能水平, 心肺复苏(cardiopulmonary resuscitation, CPR)后昏迷患者早期神经功能预后评估已成为CA后管理的重要组成部分^[2]。CPR后高级生命支持中, 亚低温治疗及对复苏后并发症的积极处理提高了存活率且改善了患者的神经功能预后^[3]。最新复苏指南强调, 自主循环恢复(return of spontaneous circulation, ROSC)后系统化管理对提高患者神经功能预后至关重要, 要求CA后昏迷患者频繁或持续监测脑功能^[2]。因此, 对CA后昏迷患者脑功能预后判断, 具有重要的临床意义。

CPR后脑功能不良预后的定义包括死亡、1个月后无意识及6个月后严重残疾、生活不能自理^[4]。对不良预后判断的精确性和可靠性, 可通过假阳性率(false-positive rate, FPR)进行评估, 目标是达到理想的FPR为0^[5]。本

文将从神经系统检查、脑电图、诱发电位、神经影像学及血清生物标志物等方面, 结合亚低温治疗对神经功能评估的影响, 重新评价CA后昏迷患者脑功能预后评估的手段和意义。

1 神经系统检查

1.1 格拉斯哥昏迷评分

格拉斯哥(Glasgow coma scale, GCS)评分为主观评分, 易受气管插管/切开、颜面部水肿、镇静肌松、亚低温治疗等因素影响。2014年欧洲复苏委员会(ERC)指南推荐应用GCS-M评分, 即对疼痛的运动反应评估脑功能预后。ROSC后72h对疼痛刺激无反应或异常伸肌运动反应(GCS-M≤2), 对判断不良预后具有较高的敏感度(74%), 但FPR也较高(27%)^[5]。Bisschops等^[6]评价了103例CA后接受亚低温治疗患者脑功能预后, 预后良好组(36例)

和预后不良组(67例)在7d内GCS评分逐渐上升,但预后不良组GCS-M 1或2分患者所占比例明显高于预后良好组(94.0% vs. 80.6%, $P=0.031$)。目前认为,鉴于GCS-M评估较高的FPR,不推荐单独应用评估预后,但其敏感度较高,可与其他监测手段联合使用。

1.2 脑干反射

在CPR后脑功能预后评估中,常用的脑干反射包括瞳孔对光反射(如反射消失表示中脑平面受损)和角膜反射(如反射消失表示脑桥平面受损)等。既往研究发现ROSC后立即检查发现双侧瞳孔对光反射消失对判断不良预后价值有限(FPR 8%),而ROSC后72h反射消失可准确预测不良预后(FPR 0%),且不受亚低温治疗影响。此外,角膜反射消失判断不良预后,特异性较对光反射消失差,其原因之一为易受镇静或肌松药物影响^[5]。目前认为,不论是否接受亚低温治疗,ROSC后72h双侧瞳孔对光反射及角膜反射消失均可判断预后不良。考虑到镇静剂残留及患者瘫痪可能,神经学评估应延长超过至72h,以减少FPR。

1.3 癫痫或肌阵挛性癫痫持续状态

癫痫是ROSC后常见表现,占有CA后昏迷患者的5%~20%^[7]。2006年美国神经病学会(AAN)指南推荐CA后第1天患者出现肌阵挛性癫痫持续状态可判断预后不良^[4]。近些年来,存在初发癫痫或癫痫持续状态患者最终神经功能预后良好的报道屡见不鲜^[8]。此外,对CA后癫痫持续状态的评估还需除外镇静剂的影响。目前认为,不论是否接受亚低温治疗,ROSC后48h内出现癫痫持续状态,需联合其他监测手段判断不良预后。

2 脑电图

美国心脏病协会(AHA)指南认为ROSC 24h后,对于体温正常且没有其他因素影响(镇静、低血压、亚低温、肌松剂、低氧血症)的患者,脑电图(electroencephalogram, EEG)广泛性背景抑制 $<20\ \mu\text{V}$,伴广泛性痫样放电的爆发-抑制模式,或平坦背景下弥漫性周期性复合波与不良预后有关(FPR 3%)^[3]。一项对29例CA患者进行的研究中,EEG背景无反应的绝大部分患者(17/18)最终死亡(FPR 9%)^[9]。另一项111例接受亚低温治疗患者的大型前瞻性研究证实,无反应性EEG是CA后不良预后的重要预测指标(FPR 7%)^[10]。考虑到亚低温治疗对EEG的影响,目前认为,EEG相关预测指标(爆发-抑制、无反应性、癫痫持续状态)应在ROSC后至少72h进行。因缺少相关标准及EEG研究临床证据不足,需要EEG预测指标联合(爆发-抑制/癫痫持续状态+广泛背景抑制)或与其他指标联合评估不良预后。此外,不推荐EEG低电压作为评估CA后昏迷患者不良预后的指标(因其受亚低温、镇静剂及技术因素影响)。

目前,脑电双频指数(bispectral index, BIS)用以评估患者意识状态、镇静水平在临床上日益受到重视。BIS是

对原始EEG波形进行处理并量化的持续脑电监测技术,可反映大脑皮质功能状况。监测数据范围0~100,数值越小,则提示大脑皮质抑制越严重。Liu等^[11]评价了BIS值对33例CPR后患者不良预后的评估价值,结果显示存活患者BIS值显著高于死亡患者(61.00 ± 16.68) vs. (8.00 ± 10.39), $P < 0.01$, BIS值与GCS评分之间有显著的正相关性($P < 0.01$)。德国的一项对79例CPR后患者研究发现,通过BIS监测评估复苏后脑功能预后具有一定的可行性,以BIS值 <40 作为判断阈值,其预测不良预后的特异度和敏感度分别为89.5%和85.7%^[12]。迄今为止,相关指南均未提及BIS监测技术在脑功能预后评估中的价值,随着相关临床研究的不断增多,该技术有望成为CA后昏迷患者神经功能评估的有效措施。

此外,其他监测技术如经颅多普勒超声(TCD),可通过监测颅内脑血流速度评价CPR后患者预后^[13]。脑功能多元化监测即结合脑灌注压、脑代谢和脑电生理监测,已成为近年来CA后脑功能评估研究的热点,通过这种联合手段可对脑功能进行更加准确和全面的评估和分析。

3 体感诱发电位

体感诱发电位(somatosensory evoked potentials, SSEPs)异常与脑功能不良预后有一定的相关性。根据最新AHA指南,无论是否接受亚低温治疗,CA后24~72h或复温后正中神经SSEP双侧N20皮质反应缺失可判断不良预后(FPR 1%)^[2]。然而,SSEPs预测不良结局的可靠性近来遭受质疑。有研究显示,双侧N20皮质反应缺失的患者(36/112)中,1例出现完全性神经功能恢复,另1例在第3天稍有N20反应的患者也恢复了意识;N20皮质反应正常的患者中46/76(61%)预后良好^[14]。因此,解读SSEPs“不良”征象时应谨慎,SSEPs不应单独使用而应整合到多模式预后评估手段中。

4 神经影像学

头颅CT或MRI显示弥漫性脑水肿与CA后不良预后相关。其中,CT检查可通过定量测量脑灰质/白质HU比例及定性描述大脑结构状况判断预后,CT平扫也可提供是否存在结构性损伤、梗死、颅内出血等常见的导致CA的信息^[3]。有研究发现,CA后昏迷患者头颅CT密度改变(脑白质HU值变化)联合第3天GCS评分可判断脑功能预后(敏感度72%,特异度100%)^[15]。

MRI弥散加权成像(DWI)或液体衰减反转恢复(FLAIR)序列显示的皮质或皮质下病灶与CA后不良预后有关^[16]。一项研究通过对51例CA患者脑缺血区的表观弥散系数(ADC,从DWI序列中提取的量化数据)进行分析,从而获得MRI量化指标对预后判断的阈值,ADC $<650 \times 10^{-6}\ \text{mm}^2/\text{s}$ 与脑功能不良预后相关;ADC $<450 \times 10^{-6}\ \text{mm}^2/\text{s}$ 可作为判断存活并可独立生活患者与神经功能

障碍并生活不能自理患者的准确指标;与单纯神经系统检查比较,量化 MRI 的敏感度 (MRI 征象“良好”但仍预后不良患者的比率)更高 (81% vs. 43%, $P=0.02$)^[17]。

目前认为,神经影像检查对 CA 后昏迷患者神经功能具有重要的预后判断价值,但必须与其他监测指标联合应用。ROSC 后 24 h 内 CT 提示脑灰质/白质比率明显下降或大脑沟回消失,ROSC 后 2~5 d MRI 提示广泛的弥散减低,均可预测脑功能不良预后。考虑到最终恢复意识的 CA 后昏迷患者日益增多,量化 MRI 在预测缺血缺氧性脑病对远期神经功能和认知影响方面的前景广阔,亟待进一步深入研究^[18]。

5 血清生物标志物

预测 CA 后患者神经功能预后的生物标志物通常由死亡的神经元或神经胶质细胞分泌,可通过血清和脑脊液进行检测,常见的血清生物标志物包括神经元特异性烯醇化酶 (NSE)、S100 β 蛋白、胶质纤维酸性蛋白、肌酸激酶同工酶等。生物标志物一般不受镇静和肌松药物影响,在 CA 后的最初几天内可常规检测。目前为止,对脑功能预后评估研究最为广泛的血清生物标志物是 NSE^[3]。

当神经元损伤时,细胞膜及血脑屏障被破坏,由于 NSE 不与细胞内的肌动蛋白结合,随着神经元水肿、受损而被释放至脑脊液和外周血中^[19]。有研究发现,CPR 后患者血清 NSE 水平和 GCS 评分具有明显相关性,GCS ≤ 12 分患者血清 NSE 水平明显高于 GCS13~15 分患者,提示 NSE 水平变化与缺血缺氧后脑损伤程度呈正相关^[20]。2006 年 AAN 指南首次提出 CA 后 1~3 d NSE 峰值 > 33 g/L 可判断脑功能预后不良 (FPR 0%)^[4],后续研究则报道了不同的不良预后判断阈值 (25~80 g/L)^[21]。一项 177 例 CPR 后患者 NSE 评估脑功能预后的研究显示,对于 CPR 后任何时段 NSE 峰值水平达到 80 g/L,其预后均为死亡或持续昏迷状态,特异度为 100%、敏感度 63%,阳性预测值 100%。因此,NSE 可作为 CPR 后神经系统预后不良的一个特异性较高但中度敏感性的指标^[22]。

随着亚低温治疗的开展,CA 和亚低温治疗后 1~3 d NSE 升高仍然是缺血缺氧后严重脑损伤的重要标志物。然而,有研究发现亚低温治疗可以降低血清 NSE 水平,因此预后判断阈值可能更高,结局预测的准确性下降。一项对 74 例接受亚低温治疗患者进行的单中心前瞻性研究显示,第 1~3 天 NSE > 33 g/L 判断不良预后的 FPR 高达 29.3%。值得注意的是,NSE > 33 g/L 的大部分患者存活且 10/12 例脑功能预后良好^[23]。另一项研究发现,97 例接受亚低温治疗患者 NSE 预测不良预后 FPR 为 0% 的阈值 (> 78 g/L) 显著高于 133 例正常体温患者的预测阈值 (> 27 g/L)^[24]。因此,对于接受亚低温治疗的 CA 患者,NSE > 33 g/L 判断神经功能预后不良并不可靠。鉴于亚低温治疗的影响,AHA 最新指南并不推荐常规检测任何血清或脑

脊液标志物作为 CA 后昏迷患者脑功能预后的单独预测指标^[2]。目前认为,不论是否接受亚低温治疗,ROSC 后 48~72 h NSE 峰值水平需联合其他监测手段方可预测心肺复苏后昏迷患者神经功能的预后,目前尚无法确定 FPR 为 0% 的 NSE 判断阈值。

目前,亚低温治疗已成为 CPR 患者 ROSC 后常规性治疗措施。然而,亚低温治疗对 CA 后评估脑功能预后的多项监测手段存在影响。由于越来越多的 CPR 后昏迷患者在积极的 CA 后管理和治疗中可恢复意识并最终实现神经功能良好预后;同时,CPR 后昏迷患者神经功能预后的评估需要较高的精确性和可靠性。因此,多种模式的脑功能预后监测和评估手段被推荐用于 CA 和亚低温治疗后不良结局的预测,这样也可避免由于采用单一预后判断指标而导致的预测不准确。

参考文献

- [1] Nolan JP, Soar J. Postresuscitation care: entering a new era [J]. *Curr Opin Crit Care*, 2010, 16 (3): 216-222. DOI: 10.1097/MCC.0b013e3283383deca.
- [2] Callaway CW, Dommino MW, Fink EL, et al. Part 8: Post-Cardiac Arrest Care: 2015 American Heart Association Guidelines Update for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care [J]. *Circulation*, 2015, 132 (18 Suppl 2): S465-482. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000262.
- [3] Oddo M, Rossetti AO. Predicting neurological outcome after cardiac arrest [J]. *Curr Opin Crit Care*, 2011, 17 (3): 254-259. DOI: 10.1097/MCC.0b013e328344f2ae.
- [4] Wijdevits EF, Hijdra A, Young GB, et al. Practice parameter: prediction of outcome in comatose survivors after cardiopulmonary resuscitation (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology [J]. *Neurology*, 2006, 67 (2): 203-210. DOI: 10.1212/01.wnl.0000227183.21314.cd.
- [5] Sandroni C, Cariou A, Cavallaro F, et al. Prognostication in comatose survivors of cardiac arrest: an advisory statement from the European Resuscitation Council and the European Society of Intensive Care Medicine [J]. *Intensive Care Med*, 2014, 40 (12): 1816-1831. DOI: 10.1007/s00134-014-3470-x.
- [6] Bisschops LL, van Alfen N, Bons S, et al. Predictors of poor neurologic outcome in patients after cardiac arrest treated with hypothermia: a retrospective study [J]. *Resuscitation*, 2011, 82 (6): 696-701. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2011.02.020.
- [7] Sunde K, Pytte M, Jacobsen D, et al. Implementation of a standardised treatment protocol for post resuscitation care after out-of-hospital cardiac arrest [J]. *Resuscitation*, 2007, 73 (1): 29-39. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2006.08.016.
- [8] Accardo J, De Lisi D, Lazzarini P, et al. Good functional outcome after prolonged postanoxic comatose myoclonic status epilepticus in a patient who had undergone bone marrow transplantation [J]. *Case Rep Neurol Med*, 2013, 2013: 872127. DOI: 10.1155/2013/872127.
- [9] Thenayan EA, Savard M, Sharpe MD, et al. Electroencephalogram for prognosis after cardiac arrest [J]. *J Crit Care*, 2010, 25 (2): 300-304. DOI: 10.1016/j.jcrc.2009.06.049.

- [10] Rossetti AO, Oddo M, Logroscino G, et al. Prognostication after cardiac arrest and hypothermia: a prospective study [J]. *Ann Neurol*, 2010, 67 (3): 301-307. DOI: 10.1002/ana.21984.
- [11] Liu H, Liu Y, Xu Y, et al. Prognostic evaluation of bispectral index in patients following cardiopulmonary resuscitation [J]. *Exp Ther Med*, 2013, 5 (3): 907-911. DOI: 10.3892/etm.2013.884.
- [12] Selig C, Riegger C, Dirks B, et al. Bispectral index (BIS) and suppression ratio (SR) as an early predictor of unfavourable neurological outcome after cardiac arrest [J]. *Resuscitation*, 2014, 85 (2): 221-226. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2013.11.008.
- [13] Belohlavek J, Skalicka H, Boucek T, et al. Feasibility of cerebral blood flow and oxygenation monitoring by continuous transcranial Doppler combined with cerebral oximetry in a patient with refractory cardiac arrest treated by extracorporeal life support [J]. *Perfusion*, 2014, 29 (6): 534-538. DOI: 10.1177/0267659114529322.
- [14] Leithner C, Ploner CJ, Hasper D, et al. Does hypothermia influence the predictive value of bilateral absent N20 after cardiac arrest [J]. *Neurology*, 2010, 74 (12): 965-969. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3181d5a631.
- [15] Wu O, Batista LM, Lima FO, et al. Predicting clinical outcome in comatose cardiac arrest patients using early noncontrast computed tomography [J]. *Stroke*, 2011, 42 (4): 985-992. DOI: 10.1161/STROKEAHA.110.594879.
- [16] Choi SP, Park KN, Park HK, et al. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging for predicting the clinical outcome of comatose survivors after cardiac arrest: a cohort study [J]. *Crit Care*, 2010, 14 (1): R17. DOI: 10.1186/cc8874.
- [17] Wijman CA, Mlynash M, Caulfield AF, et al. Prognostic value of brain diffusion-weighted imaging after cardiac arrest [J]. *Ann Neurol*, 2009, 65 (4): 394-402. DOI: 10.1002/ana.21632.
- [18] Hirsch KG, Mlynash M, Jansen S, et al. Prognostic value of a qualitative brain MRI scoring system after cardiac arrest [J]. *J Neuroimaging*, 2015, 25 (3): 430-437. DOI: 10.1111/jon.12143.
- [19] Huntgeburth M, Adler C, Rosenkranz S, et al. Changes in neuron-specific enolase are more suitable than its absolute serum levels for the prediction of neurologic outcome in hypothermia-treated patients with out-of-hospital cardiac arrest [J]. *Neurocrit Care*, 2014, 20 (3): 358-366. DOI: 10.1007/s12028-013-9848-8.
- [20] Daubin C, Quentin C, Allouche S, et al. Serum neuron-specific enolase as predictor of outcome in comatose cardiac-arrest survivors: a prospective cohort study [J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2011, 11: 48. DOI: 10.1186/1471-2261-11-48.
- [21] Almaraz AC, Bobrow BJ, Wingerchuk DM, et al. Serum neuron specific enolase to predict neurological outcome after cardiopulmonary resuscitation: a critically appraised topic [J]. *Neurologist*, 2009, 15 (1): 44-48. DOI: 10.1097/NRL.0b013e318191f810.
- [22] Reisinger J, Hllinger K, Lang W, et al. Prediction of neurological outcome after cardiopulmonary resuscitation by serial determination of serum neuron-specific enolase [J]. *Eur Heart J*, 2007, 28 (1): 52-58. DOI: 10.1093/eurheartj/ehl316.
- [23] Fugate JE, Wijdicks EF, Mandrekar J, et al. Predictors of neurologic outcome in hypothermia after cardiac arrest [J]. *Ann Neurol*, 2010, 68 (6): 907-914. DOI: 10.1002/ana.22133.
- [24] Steffen IG, Hasper D, Ploner CJ, et al. Mild therapeutic hypothermia alters neuron specific enolase as an outcome predictor after resuscitation: 97 prospective hypothermia patients compared to 133 historical non-hypothermia patients [J]. *Crit Care*, 2010, 14 (2): R69. DOI: 10.1186/cc8975.

(收稿日期: 2015-12-09)

(本文编辑: 郑辛甜)

谷氨酰胺强化的营养支持治疗在危重患儿中的研究进展

龚露 胡兰

400014 重庆, 重庆医科大学附属儿童医院重症医学科 儿童发育疾病研究教育部重点实验室 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

通信作者: 胡兰, Email: kldhl629@126.com

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2016.05.032

【摘要】 营养支持治疗目前在危重患儿中成为一种重要的治疗手段, 它能够通过代谢调节和免疫调节影响疾病的发展与转归, 而谷氨酰胺作为一种常见的免疫营养素是目前的研究热点, 但现阶段关于谷氨酰胺在危重患儿中研究较少, 尚没有得出统一的结论, 本文综述了在危重患儿中补充谷氨酰胺的途径、剂量以及疗效, 提供临床参考。

【关键词】 谷氨酰胺; 危重症; 儿童

The advances in nutritional support with glutamine supplementation in critically ill children Gong Lu, Hu Lan

Department of Pediatric Intensive Care Unit, Children's Hospital of Chongqing Medical University, Ministry of Education Key Laboratory of Child Development and disorders, China International Science and Technology