

脑电图和振幅整合脑电图分别联合神经元特异性烯醇化酶评估心肺复苏后脑功能预后的比较

陆剑平 车春晖 黄华品

福建医科大学附属协和医院神经内科,福州 350001

通信作者:陆剑平,Email: jianpinglu109@163.com

【摘要】目的 比较脑电图(EEG)分级与振幅整合脑电图(aEEG)模式分级分别联合血清神经元特异性烯醇化酶(NSE)对心肺复苏(CPR)后患者脑功能预后的预测价值。**方法** 选择2015年1月至2019年6月福建医科大学附属协和医院收治的CPR后患者。收集患者的一般资料、格拉斯哥昏迷评分(GCS)、血清NSE、EEG分级和aEEG模式分级。根据CPR后3个月脑功能量表评分(CPC)将患者分为预后不良组(CPC 3~5分)和预后良好组(CPC 1~2分),比较两组相关指标的差异;绘制受试者工作特征(ROC)曲线,评价EEG模式分级联合血清NSE和aEEG分级联合血清NSE对CPR后脑功能预后的预测能力。**结果** 共纳入57例患者,其中男性34例,女性23例;年龄(65±19)岁;EEG Young分级中,Ⅰ级16例(28.1%),2~5级24例(42.1%),6级17例(29.8%);aEEG模式分级中,Ⅰ级11例(19.3%),Ⅱ级25例(43.9%),Ⅲ级21例(36.8%)。发病后3个月预后不良33例,预后良好24例。不同预后两组患者性别、年龄、住院时间比较差异无统计学意义,不同预后两组患者EEG分级、aEEG分级、GCS分级和NSE比较差异均有统计学意义(均 $P<0.05$)。ROC曲线分析显示,NSE、EEG和aEEG分级预测CPR后患者脑功能预后的ROC曲线下面积(AUC)分别为0.81、0.82和0.85(均 $P<0.01$),EEG分级联合血清NSE和aEEG分级联合血清NSE预测CPR后患者脑功能预后的AUC分别为0.90和0.92(均 $P<0.01$)。EEG分级联合血清NSE最佳截断值为3.6时,敏感度为92.1%,特异度为77.0%;aEEG模式分级联合血清NSE最佳截断值为4.5时,敏感度为95.8%,特异度为79.0%。**结论** aEEG模式分级联合血清NSE较EEG分级联合血清NSE能够更准确地预测CPR后患者的脑功能,操作简单,适宜临床应用。

【关键词】 心肺复苏; 振幅整合脑电图; 神经元特异性烯醇化酶; 脑功能预后

基金项目: 福建医科大学启航基金(2016QH029)

DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20190911-02011

Comparison of the accuracy of predicting prognosis of brain function in patients after cardiopulmonary cerebral resuscitation with two kinds of electroencephalogram techniques combined with neuron-specific enolase

Lu Jianping, Che Chunhui, Huang Huapin

Department of Neurology, Fujian Medical University Union Hospital, Fuzhou 350001, China

Corresponding author: Lu Jianping, Email: jianpinglu109@163.com

【Abstract】 Objective To compare the accuracy of electroencephalography (EEG) grading or amplitude-integrated electroencephalography (aEEG) grading combined with NSE in predicting brain function prognosis after cardiopulmonary cerebral resuscitation (CPR) in adults. **Methods** The patients who were admitted to Fujian Medical University Union Hospital after CPR from January 2015 to June 2019 were enrolled. Demographic data, Glasgow coma scale (GCS), blood neuron specific enolase (NSE), EEG grading and aEEG grading were collected. The main clinical outcome was the prognosis of brain function (Glasgow-Pittsburgh cerebral performance category, CPC) in patients at 3 months after CPR. Accordingly, the patients were divided into two groups: favorable prognosis group and poor prognosis group, and relevant parameters were compared between the two groups. The predictive ability of EEG grading or aEEG grading

combined with NSE for brain function prognosis was evaluated by receiver operating characteristic (ROC) curve. **Results** A total of 57 patients were enrolled, with 34 males and 23 females. The average age was (65±19) years old. In terms of Young EEG scales, there was 16 grade 1 cases (28.1%), 24 grade 2-5 cases (42.1%) and 17 grade 6 cases (29.8%), respectively. As for aEEG grading, there was 11 grade I cases (19.3%), 25 grade II cases (43.9%) and 21 grade III cases (36.8%), respectively. There was no significant difference of age, sex, length of stay between the two groups (all $P>0.05$). However, there was significant difference of EEG grading scale, aEEG grading, GCS grading and NSE between the two groups (all $P<0.05$). The area under curve (AUC) of NSE, EEG grading and aEEG grading for predicting brain function prognosis was 0.81, 0.82 and 0.85, respectively (all $P<0.01$). In aEEG grading combined with NSE group, the AUC was 0.92, and the optimal cut-off point was 4.5, with a sensitivity of 95.8% and a specificity of 79.0%. In EEG grading combined with NSE group, the AUC was 0.90, and the optimal cut-off point was 3.6, with a sensitivity of 92.1% and a specificity of 77.0%. **Conclusions** aEEG grading combined with NSE is more accurate in predicting prognosis in patients with cardiopulmonary cerebral resuscitation when compared to EEG grading. Considering its feasibility, aEEG grading combined with NSE is more suitable for clinical application.

【Key words】 Cardio-pulmonary resuscitation; Amplitude-integrated electroencephalogram; Neuron specific enolase; Brain function prognosis

Fund program: Sailing Foundation of Fujian Medical University(2016QH029)

DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20190911-02011

心脏骤停每年发生率为(36~128)/10万^[1],心跳停搏超过5min,就会发生严重的脑损伤甚至死亡,有时即使复苏成功,也会留下各种后遗症。因此,在临床上,如何通过技术创新,实现简便、准确的评估心肺复苏(cardiopulmonary resuscitation, CPR)后脑功能的预后具有重要的意义,本研究通过检测血清神经元特异性烯醇化酶(neuron specific enolase, NSE),分别联合脑电图(electroencephalogram, EEG)分级与振幅整合脑电图(amplitude-integrated electroencephalogram, aEEG)模式分级对CPR后患者脑功能预后进行预测,比较两种联合的预测价值,以期为临床评估CPR后脑功能情况提供参考。

对象与方法

1. 研究对象:选择2015年1月至2019年6月福建医科大学附属协和医院收治的CPR后患者。纳入标准:(1)年龄>18岁;(2)各种原因所致心脏骤停接受CPR后的患者。排除标准:因颅脑外伤或中枢神经系统疾病引起的心跳骤停或肿瘤晚期患者。本研究符合医学伦理学标准,并经医院伦理委员会批准(审批号:2019KY062),治疗及检查获得过患者家属的知情同意。

2. 数据收集:记录患者的性别、年龄、住院时间、复苏时长,发病7d内EEG数据、aEEG数据、格拉斯哥昏迷评分(Glasgow coma scale, GCS),观察和比

较患者复苏后3个月的脑功能预后评分。脑电描记至少30min,并完整保存。脑电图检查时患者不存在以下情况:使用镇静麻醉药物、低体温(核心体温 $<34^{\circ}\text{C}$)、低血压(平均动脉压 $<50\text{ mmHg}$, $1\text{ mmHg}=0.133\text{ kPa}$)、CPR $<12\text{ h}$ 、代谢异常。

3. 分级判定标准:所有判定均由一名医师完成,另一名医师完成审核。(1)EEG和aEEG分级方法:EEG采用Young分级标准^[2],将EEG分为6级。aEEG分为3级^[3],I级为正常振幅(aEEG的上边缘 $>10\mu\text{V}$ 、下边缘 $>5\mu\text{V}$);II级为轻度异常振幅(aEEG的上边缘 $>10\mu\text{V}$ 、下边缘 $\leq 5\mu\text{V}$,或者上边缘 $\leq 10\mu\text{V}$ 、下边缘 $>5\mu\text{V}$);III级为重度异常振幅(aEEG的上边缘 $<10\mu\text{V}$ 、下边缘 $<5\mu\text{V}$)。 (2)GCS评分分级方法:GCS评分分为3级,GCS 9~15分为I级,4~8分为II级,3分为III级。(3)脑功能预后评估:根据脑功能量表评分(cerebral performance categories scale, CPC)^[4]进行评估。CPC 1分为清醒警觉,有工作和正常生活能力,轻微后遗症;CPC 2分为清醒,可在特定环境中部分时间工作或独立完成日常活动,可能存在偏瘫、癫痫发作等后遗症;CPC 3分为清醒,需要依赖他人日常帮助,至少存在有限的认知力,脑功能异常;CPC 4分为无知觉,对环境无意识,无认知力,与周围的人无交流;CPC 5分为脑死亡。CPC 1~2分为良好组,CPC 3~5分为不良组。

4. 血清NSE的检测:对所有患者在CPR后72h内采集外周血3ml,静脉血采集后静置

30 min, 室温条件下用离心机(离心半径 10 cm, 4 000 r/min)离心 20 min, 取上清液。采用电化学发光法检测 NSE 水平, 试剂来自美国 BD 公司, 按照试剂盒说明书进行严格操作。

5. 统计学方法: 应用 SPSS 19.0 统计软件包进行数据处理。正态分布的计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 比较采用两样本 *t* 检验; 偏态分布的计量资料以中位数表示, 比较采用 Mann-Whitney *U* 检验, 计数资料的比较采用 χ^2 检验及 Fisher 确切概率法。相关性分析中, 正态分布的数据采用 Pearson 相关检验, 非正态分布的数据采用 Spearman 相关检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。采用绘制受试者工作特征曲线(ROC), 比较分析 EEG 分级联合血清 NSE 和 aEEG 模式分级联合血清 NSE 预测的准确性。

结 果

1. 患者的一般资料: 入选 60 例患者中因 EEG 监测记录伪差过多 2 例、失访 1 例而排除, 最终 57 例纳入本研究。57 例患者均有心跳呼吸骤停, 原发疾病包括急性心肌梗死、急性心衰、急性心肌炎、肺部感染、胸部外伤、支气管哮喘急性发作和溺水等。57 例患者中男 34 例, 女 23 例; 年龄 18~80(65±19) 岁; 缺氧持续时间 5~76(23±15) min; GCS 评分 3~10(5.2±2.6) 分。复苏 3 个月后预后不良 33 例, 预后良好 24 例。不同预后两组患者性别、年龄和住院时间比较差异无统计学意义(均 $P > 0.05$), 不同预后两组患者 EEG 分级、aEEG 分级、GCS 分级和 NSE 比较差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)(表 1)。

2. EEG、aEEG 与脑功能预后的关系: Spearman 秩相关分析显示, EEG 分级、aEEG 分级与 CPR 患者脑功能预后均呈正相关($r=0.779 6$ 、 $0.702 1$, 均 $P < 0.01$, 表 2)。

3. Logistic 回归分析 EEG、aEEG 和 NSE 对 CPR 后患者脑功能预后的影响: 单因素分析显示, EEG、aEEG、NSE 水平越高, CPR 后患者脑功能不良预后的风险越高, 三者对早期脑功能预后均有显著影响(均 $P < 0.01$)(表 3)。

4. ROC 曲线分析 NSE、EEG、aEEG、EEG 联合 NSE、aEEG 联合 NSE 对 CPR 患者脑功能预后的预测价值: NSE、EEG 和 aEEG 分级预测 CPR 后患者脑功能预后的 ROC 曲线下面积(AUC)分别为 0.81、0.82 和 0.85(均 $P < 0.01$), EEG 分级联合血清

表 1 预后良好组和预后不良组间患者的一般资料及特征比较

项目	脑功能预后良好组	脑功能预后不良组	χ^2/t 值	<i>P</i> 值
例数[例(%)]	24(42.1)	33(57.9)	2.89	0.100
男性	15(62.5)	19(57.6)		
女性	9(37.5)	14(42.4)		
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	40±19	43±22	-0.49	0.500
住院时间(d, $\bar{x} \pm s$)	21±12	24±15	-0.89	0.400
EEG 分级[例(%)]			13.52	<0.005
I 级	12(50)	4(12.1)		
2~5 级	10(41.7)	14(42.4)		
6 级	2(8.3)	15(45.5)		
aEEG 分级[例(%)]			14.14	<0.005
I 级	9(37.5)	2(6.1)		
II 级	12(50.0)	13(39.4)		
III 级	3(12.5)	18(54.5)		
GCS 分级[例(%)]			10.33	<0.005
I 级	11(45.8)	3(9.1)		
II 级	8(33.3)	16(48.5)		
III 级	5(20.8)	14(42.4)		
NSE($\mu\text{g/L}$, $\bar{x} \pm s$)	25±16	113±32	-12.20	<0.001

注: EEG 为脑电图; aEEG 为振幅整合脑电图; GCS 为格拉斯哥昏迷评分; NSE 为神经元特异性烯醇化酶

表 2 57 例患者 EEG、aEEG 与脑功能预后的关系(例)

项目	例数	CPC				
		1 分	2 分	3 分	4 分	5 分
EEG I 级	16	7	5	3	1	0
EEG 2~5 级	24	5	5	6	6	2
EEG 6 级	17	0	2	3	8	4
aEEG I 级	11	3	6	1	1	0
aEEG II 级	25	4	8	5	6	2
aEEG III 级	21	1	2	6	8	4

注: EEG 为脑电图; aEEG 为振幅整合脑电图; CPC 为脑功能量表评分

表 3 EEG、aEEG 和 NSE 对 CPR 后患者脑功能预后的影响 Logistic 回归分析

项目	OR 值	95%CI	<i>P</i> 值
EEG 分级	33.23	2.66~97.52	0.003
aEEG 分级	39.44	4.18~176.56	0.004
NSE	27.46	1.38~47.22	0.003

注: EEG 为脑电图; aEEG 为振幅整合脑电图; NSE 为神经元特异性烯醇化酶; CPR 为心肺复苏

NSE 和 aEEG 分级联合血清 NSE 预测 CPR 后患者脑功能预后的 AUC 分别为 0.90 和 0.92(均 $P < 0.01$)。EEG 分级联合血清 NSE 最佳截断值为 3.6 时, 敏感度为 92.1%, 特异度为 77.0%; aEEG 模式分

级联合血清NSE最佳截断值为4.5时,敏感度为95.8%,特异度为79.0%(表4)。

表4 EEG、aEEG、NSE、EEG联合NSE、aEEG联合NSE对CPR后患者脑功能预后的预测价值

变量	AUC	P值	95%CI	最佳截断值	敏感度(%)	特异度(%)
NSE	0.81	0.003	0.68~0.90	50.4	80.1	62.0
EEG	0.82	0.004	0.61~0.88	1.5	85.5	70.6
aEEG	0.85	0.004	0.72~0.90	2.5	89.7	73.0
EEG联合NSE	0.90	0.002	0.79~1.00	3.6	92.1	77.0
aEEG联合NSE	0.92	0.001	0.80~1.00	4.5	95.8	79.0

注:AUC为受试者工作特征曲线下面积;EEG为脑电图;aEEG为振幅整合脑电图;NSE为神经元特异性烯醇化酶;CPR为心肺复苏

讨 论

随着CPR技术的普及和进步,越来越多的心脏骤停患者能够接受有效的CPR,然而纵使CPR得以实施,CPR后缺血缺氧性脑损伤仍是临床后续面临的重大挑战,是决定患者能否最终存活及存活质量的关键^[5]。心脏骤停CPR后的脑损伤的病理生理机制较复杂,是多个因素共同作用的结果^[6]。因此,临床上单一的脑复苏方法很难达到理想的脑复苏效果,多需要联合各种脑保护和脑复苏策略进行脑复苏。

脑复苏治疗前后的关键在于对脑功能状态的评估,如何在脑复苏过程中简单、有效地对脑损伤和神经功能预后进行评估,对评价脑复苏的效果、合理开展和调整脑复苏手段,以提高患者的生存质量显得至关重要。目前,有关评价和预测脑复苏患者神经功能的研究主要集中在临床体检、影像学检查、经颅多普勒检查、神经电生理检查等^[7-9],由于上述各项检查均存在相应的缺陷,若能联合检测可明显提高评价和预测的准确性。

国内外的研究已证实,血清中NSE水平同脑脊液NSE浓度呈正相关,与急性脑损伤程度呈负相关^[10-11],可作为判断脑损伤程度和评估预后的灵敏指标,且其同时也是神经元损伤的特异性标志之一。本研究采集CPR后患者的72h内外周血3ml,发现脑功能预后不良患者的血清NSE明显高于预后良好组,且差异有统计学意义,且血清NSE水平越高,CPR后患者脑功能预后不良的风险越高,再次证明血清NSE可作为判断脑损伤程度和评估预后的指标之一。然而,研究进一步通过ROC曲线分析发现NSE预测CPR后患者脑功能预后AUC为

0.81,敏感度80.1%,特异度只有62.0%,这用于评估决定患者远期生存质量的关键——脑功能的预后还是存在很大不足,临床需要一个敏感性和特异性都更高的评价手段。

EEG能反映大脑皮质神经元电活动,对缺血缺氧引起的脑损伤非常敏感且可实现持续的床旁监测,近年来逐渐成为复苏后神经功能监测和预后研究的重要手段,aEEG为常规脑电图连续简化形式,aEEG分级通过对脑电波形的观察进行赋值分析,可以反映大脑背景活动整体水平,与常规脑电图具有床边操作、连续记录、图形直观等优点,可以客观地反映脑功能状态。文章比较分析发现不同预后两组患者EEG分级、aEEG分级有显著差异,且EEG、aEEG分级水平越高,CPR后患者脑功能预后不良的风险越高,提示不管是EEG分级还是aEEG分级对脑功能预后均有一定评估作用。本研究进一步绘制ROC曲线并进行分析,发现EEG分级预测CPR后患者脑功能预后的AUC是0.82,敏感性85.5%,特异性70.6%,而aEEG分级预测CPR后患者脑功能预后的AUC是0.85,敏感性是89.7%,特异性是73.0%,相对均优于EEG分级,提示aEEG分级对神经系统损伤的早期发现及预后具有相对更高的价值,但是其总体敏感性和特异性仍不够满意。因此,研究将临床常用而又简易检测的血清NSE和EEG分级和aEEG分级进行联合分析,发现EEG分级联合血清NSE和aEEG分级联合血清NSE预测CPR后患者脑功能预后的AUC分别为0.90和0.92,敏感度为92.1%、95.8%,特异度为77.0%、79.0%,提示联合评估明显提升了评估的敏感性和特异性,提示aEEG分级联合NSE可作为CPR后患者脑功能预后预测的较好指标,为早期临床干预提供可靠的依据。

综上所述,本研究显示,作为监测脑功能的重要技术,aEEG模式分级联合血清NSE较单一的EEG分级、aEEG分级、血清NSE或EEG分级联合血清NSE能够更准确地预测CPR后患者脑功能。aEEG操作简单,判读容易,NSE检测方便,适合在临床开展和应用,因此二者联合应用于临床CPR后患者脑功能预后评估可行性好。

早期脑功能损伤程度只是影响预后较为重要的部分,必须考虑到病因、合并症及并发症等因素对预后的影响,未来将进一步加大样本量并进行亚组分析,对于EEG及临床评分等指标采取动态评估,以期得到更为科学的结论。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] International Liaison Committee on Resuscitation. 2005 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science with Treatment Recommendations. Part 7: Neonatal resuscitation[J]. Resuscitation, 2005, 67(2-3): 293-303. DOI: 10.1016 / j.resuscitation.2005.09.014.
- [2] Azabou E, Magalhaes E, Braconnier A, et al. Early standard electroencephalogram abnormalities predict mortality in septic intensive care unit patients[J]. PLoS One, 2015, 10(10): e0139969. DOI: 10.1371/journal.pone.0139969.
- [3] Del Río R, Ochoa C, Alarcon A, et al. Amplitude integrated electroencephalogram as a prognostic tool in neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy: a systematic review[J]. PLoS One, 2016, 11(11): e0165744. DOI: 10.1371 / journal.pone.0165744.
- [4] Ryu JA, Lee YH, Chung CR, et al. Prognostic value of computed tomography score in patients after extracorporeal cardiopulmonary resuscitation[J]. Crit Care, 2018, 22(1): 323. DOI: 10.1186/s13054-018-2101-2.
- [5] Geocadin RG, Wijdicks E, Armstrong MJ, et al. Practice guideline summary: reducing brain injury following cardiopulmonary resuscitation: report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology[J]. Neurology, 2017, 88(22): 2141-2149. DOI: 10.1212 / WNL.0000000000003966.
- [6] Lurie KG, Nemergut EC, Yannopoulos D, et al. The physiology of cardiopulmonary resuscitation[J]. Anesth Analg, 2016, 122(3): 767-783. DOI: 10.1213/ANE.0000000000000926.
- [7] Hofmeijer J, van Putten MJ. EEG in postanoxic coma: prognostic and diagnostic value[J]. Clin Neurophysiol, 2016, 127(4):2047-2055. DOI: 10.1016/j.clinph.2016.02.002.
- [8] Scarpino M, Lanzo G, Lolli F, et al. Neurophysiological and neuroradiological multimodal approach for early poor outcome prediction after cardiac arrest[J]. Resuscitation, 2018, 129: 114-120. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2018.04.016.
- [9] Szczepańska A, Dziadkowiak E, Bładowska J, et al. The usefulness of quantitative eeg and advanced MR techniques in the monitoring and long-term prognosis of lance-adams syndrome[J]. Front Neurol, 2019, 10: 214. DOI: 10.3389 / fneur.2019.00214.
- [10] 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.
- [11] Luescher T, Mueller J, Isenschmid C, et al. Neuron-specific enolase (NSE) improves clinical risk scores for prediction of neurological outcome and death in cardiac arrest patients: results from a prospective trial[J]. Resuscitation, 2019, 142: 50-60. DOI:10.1016/j.resuscitation.2019.07.003.

(收稿日期:2019-09-11)

(本文编辑:朱瑶)

·读者·作者·编者·

关于参考文献著录格式要求

参考文献著录格式基本参照此行GB/T7714-2005《文后参考文献著录规则》,采用顺序编码制著录,依照文献在文中出现的先后顺序用阿拉伯数字加方括号标出。将参考文献按引用先后顺序(用阿拉伯数字标出)全部排列于文末。参考文献中的作者,1~3名全部列出,3名以上只列前3名,后加“等”或其他与之相应的文字,如“et al.”。著录作者姓名时将姓放在前,名缩写放在姓后面。外文期刊名称用缩写,以《Index Medicus》中的格式为准;中文期刊用全名。每条参考文献均须著录起止页码。文献题名项后需标注文献类型标志项目。作者必须将参考文献与其原文核对无误。举例如下。

[1]孙宏斌,夏术阶,唐孝达.前列腺移行带和外周带差异基

因表达研究[J].中华医学杂志,2005,85(9):610-613. DOI:10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2005.09.012.(期刊格式)

[2]Collins FS, Varmus H. A new initiative on precision medicine [J]. N Engl J Med, 2015, 372(9):793-795. DOI: 10.1056/NEJMp1500523.(期刊格式)

[3]汪敏刚.支气管哮喘[A]//戴自英.实用内科学.8版.北京:人民卫生出版社,1991:833-840.(专著中析出文献格式)

[4]Sodeman WA Jr, Sodeman WA. Pathologic physiology: mechanisms of disease [M]. 8th ed. Philadelphia: Saunders, 1974:457-472.(书籍格式)