

## 综 述

# 预测心肺复苏后神经功能结局新指标的进展

李鹏飞综述, 聂时南审校

**【摘要】** 早期评估心肺复苏后昏迷患者神经功能结局具有重要的临床意义, 当前用于评估神经功能损伤情况的预测手段主要为临床评估、生物学标志物、影像学检查和神经电生理检查, 但却均有缺陷, 如何更加准确有效的预测心脏骤停患者的神经功能结局是目前临床医学领域迫切需要解决的医学难题。文章将近年来预测神经功能结局的一些新指标, 如失匹配负波、自动红外瞳孔测量法、micro-RNAs、微管相关蛋白质以及胶质纤维酸性蛋白等进行综述。

**【关键词】** 心肺复苏; 神经功能; 预后

**【中图分类号】** R563.9 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1672-271X(2018)06-0610-04

**【DOI】** 10.3969/j.issn.1672-271X.2018.06.011

## 0 引 言

心脏骤停(cardiac arrest, CA)是指心脏泵血功能机械活动的突然停止,引起全身血液循环中断、呼吸停止以及意识丧失<sup>[1]</sup>。因为病情进展非常迅速、病情危重,当前已成为公共卫生和临床医学范畴中最危急的抢救状况之一。即使是高质量早期评估心肺复苏(cardiopulmonary resuscitation, CPR)和早期除颤能确保自主循环恢复(return of spontaneous circulation, ROSC)患者的比例增加,但患者出院时的存活率却低于30%<sup>[2]</sup>,探究死亡原因主要为患者心脏停搏后引起全身组织缺血缺氧,大脑耗氧量极高,对缺氧极为敏感,大脑缺血缺氧后10-20s神经元供逐渐耗尽,发生不可逆的严重脑损伤,出现认知障碍等严重的神经后遗症,造成患者的生活质量低下或死亡。因此2015年美国心脏协会(American Heart Association, AHA)发布的指南强调对ROSC后的昏迷患者持续监测神经功能<sup>[3]</sup>,利于早期对神经功能结局作出客观的判断,更好的为临床工作者提供医疗决策和治疗指导的依据,以免造成医疗资源的浪费或因错误评估神经功能结局而延误患者的救治等问题。

如何在早期筛选出能准确预测CA患者神经功

能预后的医学检测指标,并针对病情的动态发展制定分阶段干预方案,最大程度的减少潜在风险事件的发生至今仍是一个充满挑战的课题,尽管目前常用的预测神经功能结局的手段有很多种,如临床评估、神经元特异性烯醇化酶(neuron-specific enolase, NSE)、脑电图(electroencephalogram, EEG)、体感诱发电位(somatosensory evoked potential, SSEP)、影像学检查,但均有缺陷,当前任何一种神经功能评价指标均不能单独对脑复苏效果做出客观评价,因此相关研究者不断的深入了解心脏骤停后脑损伤机制及脑复苏后病理生理变化过程,企图突破这一医学难题,找寻新的相关神经功能预后的评估手段。本文将对预测神经功能结局的一些新的评估指标作一综述。

## 1 失匹配负波(mismatch negativity, MMN)

MMN于1978年被Naatanen首次发现,主要由听觉诱发,但视觉、自体感觉也可诱发,在刺激后100~250ms后出现,在前额正中电极上表现为皮质诱发电位N1波下降段的一个负波,反映的是相关大脑皮质功能整合后的结果,并非反应某条传导通路的功能,是在无意识状态下产生的,其测量指标主要为峰潜伏期和平均振幅<sup>[4]</sup>。MMN可作为昏迷患者恢复意识的预测指标,可对良好的神经结局作出预测。Kane等<sup>[5]</sup>研究纳入18名脑外伤昏迷患者,听觉刺激设为800Hz(90%)和1600Hz(10%),每3~7d记录一次MMN,发现意识恢复的患者均会出现MMN,随后扩大样本量(54例),结果发现

基金项目:江苏省社会发展面上项目(BE2017720)

作者单位:210002 南京,南京军区南京总医院急救医学科(李鹏飞、聂时南)

通信作者:聂时南, E-mail: shn\_nie@sina.com

MMN 预测良好神经功能预后的敏感性可达 89.7%，特异度为 100%。Rodriguez 等<sup>[6]</sup>研究发现 9 名治疗过程中出现 MMN 的患者中有 7 名患者最终苏醒，表明 MMN 存在，绝大多数昏迷患者可最终苏醒。Rossetti 等<sup>[7]</sup>研究入组 30 例 CA 昏迷患者，发现第 3 个月时神经功能结局良好(CPC 1-3 级)的患者中大部分出现 MMN(10/18)，并且研究中所有出现 MMN 的患者均恢复意识，表明 MMN 的特异度较高，而 8 名未出现 MMN 的患者也恢复了意识，表明 MMN 的敏感性并不理想，即 MMN 的消失并不一定代表患者无法苏醒。分析其原因可能为实验记录的是急性期患者，CA 后脑组织的继发性水肿及其占位效应可引起 MMN 的消失。同时，还应注意 MMN 还与刺激因素有关，如刺激时间较短，导致波幅较低，操作者未能记录到 MMN。因此，在使用 MMN 预测神经功能结局时应该连续多次检测，可结合实际情况考虑将检测时间推迟至急性期后<sup>[8]</sup>。

## 2 自动红外瞳孔测量法

自动红外瞳孔测量法是通过量化瞳孔对光反射程度来预测患者神经功能预后<sup>[9]</sup>，如延迟时间(特定光线刺激至瞳孔收缩的时间，取两只眼睛的平均值)，振幅(初始瞳孔与特定光线刺激后瞳孔大小之差占初始瞳孔大小的百分比，取两只眼睛的平均值)，最大瞳孔收缩速度(取两只眼睛的平均值)。最大的优点是反映瞳孔大小的微小变化，较临床评估瞳孔大小要更精确，不受低温干扰，且并非如 EEG、SSEP、MMN 等会受到医师个人临床经验及专业技能不同所带来的影响，但其预测价值会受到患者本身患有眼科疾病(如白内障、虹膜手术、动眼神经的损伤、眼睛的直接创伤)的干扰。Courret 等<sup>[10]</sup>研究分别用瞳孔笔和红外瞳孔测量法对 59 例颅脑损伤患者的瞳孔直径作出测量，结果发现两者的结果不一致性可达 18%(72/406)，同时研究发现临床评估(瞳孔笔)只发现其中 15 例左右侧瞳孔直径差 >1 mm 的患者(15/30)，另外还错将 1 例左右侧瞳孔直径差 <1 mm 的患者误认为 >1 mm，表明自动红外瞳孔测量法的预测价值要明显优于临床评估(瞳孔笔)。Heimbürger 等<sup>[11]</sup>研究发现 CA 后第 3 个月时神经功能良好(CPC 1-2 级)患者( $n=27, 33%$ )的振幅较高，CA 后第 1 天患者的振幅 <9%、第 2 天 <11%是预测 CA 后第 3 个月时神经功能结局差(CPC

3-5 级)的最佳截断值。

## 3 micro-RNAs

micro-RNAs 是一组不编码蛋白质、进化上保守的短序列 RNA(约 21~25 个核苷酸)<sup>[12-13]</sup>。2001 年在线虫中首次发现，在组织中广泛表达，在不同组织中表达不同。有文献报道尽管目前发现的 micro-RNAs 种类繁多，但可用来预测 CA 后神经功能预后的却只有 micro-RNA-124-3p、micro-RNA-122-5p 及 micro-RNA-21-5p，同时由于 micro-RNAs 具有组织特异性、可积极调控基因表达及稳定性高的优势而被视为未来有发展前景的一种有效评估手段<sup>[14]</sup>。2016 年的一项多中心随机对照研究纳入 579 例亚低温治疗 CA 患者，测定 ROSC 后第 48 小时的 micro-RNA-124-3p 水平，将 CA 后第 6 个月时的神经功能预后分为良好结局组(CPC 1-2 级)和不良结局组(CPC 3-5 级)，比较两种不同神经功能预后组 micro-RNA-124-3p 水平的差异，结果发现神经功能预后不良组(CPC 3-5 级)的 micro-RNA-124-3p 水平明显高于神经功能预后良好组(CPC 1-2 级)，micro-RNA-124-3p 水平的高低可反应神经功能预后的好坏<sup>[15]</sup>。Devaux 等<sup>[16]</sup>研究收入 590 例亚低温治疗 CA 患者，发现神经功能预后不良组(CPC 3-5 级)的 micro-RNA-122-5p 水平明显低于神经功能预后良好组(CPC 1-2 级  $P<0.001$ )，患者 micro-RNA-122-5p 水平越低，不良神经功能预后(CPC 3-5 级)的机率就越大( $OR=0.71$ )，同时 micro-RNA-122-5p 水平也是一个 CA 后神经功能结局的独立预测因子( $OR=0.51$ )。Stammet 等<sup>[17]</sup>研究纳入 28 例接受亚低温疗法的 CA 患者，测定 CA 后第 48 小时的 micro-RNA-21-5p，结果发现 CA 后第 6 个月时不良神经功能预后组(CPC 3-5 级)的 micro-RNA-21-5p 水平明显高于良好神经功能组(CPC 1-2 级  $P<0.05$ )，使用 micro-RNA-21-5p 指标来预测 CA 后不良神经功能(CPC 3-5 级)结局的预测值可达 77%。

## 4 微管相关蛋白质

微管相关蛋白质是一种可与许多小蛋白如信号转导分子紧密结合的多功能蛋白，不仅广泛存在于中枢和外周神经系统，也表达于肺、肾、睾丸等组织中，中枢神经系统主要分布在神经元轴突，与微管的装配和稳定性有关<sup>[18]</sup>。tau 蛋白常作为轴突

损伤的标志物<sup>[19]</sup>,但近来有学者考虑 CA 后会引引起大脑损伤,那么 tau 蛋白是否可作为 CA 后神经功能预后评估的指标呢? Mortberg 等<sup>[20]</sup>研究纳入 22 例接受低温治疗的昏迷 CA 患者,分别测定 CA 后 2 h、6 h、12 h、24 h、48 h、96 h 患者血清 tau 蛋白,比较 CA 后第 6 个月时神经功能预后不同结局患者 tau 蛋白的差异,结果发现不良神经功能结局(CPC 3-5 级)患者 tau 蛋白高于良好神经功能组(CPC 1-2 级),这与 2017 年瑞典的一项纳入 689 例 CA 患者研究结论相符<sup>[21]</sup>,患者血清 tau 蛋白越高,不良神经功能结局(CPC 3-5 级)的可能性就越大,同时该大样本前瞻性研究发现血清 tau 蛋白预测不良神经功能预后(CPC 3-5 级)时的 ROC 曲线下面积明显大于血清 NSE 预测不良神经功能预后时的 ROC 曲线下面积,表明血清 tau 蛋白对 CA 后不良神经功能结局的预测价值明显优于 NSE,此外,血清 tau 蛋白在保持预测不良神经功能预后(CPC 3-5 级)较高敏感度的同时却还可以使 FPR 较低,如 48 h 血清 tau 蛋白预测不良神经功能预后(CPC 3-5 级)的敏感度为 66%,而预测良好神经功能预后(CPC 1-2 级)的 FPR 却只有 3%。

## 5 胶质纤维酸性蛋白 (glial fibrillary acidic protein, GFAP)

GFAP 分布在中枢神经系统的星形胶质细胞内,以单体形式存在,组成细胞骨架并保持细胞骨架的张力强度。GFAP 生理状态下不会被释放出来,在健康成年人的血液中含量很低,无法检测到,只有当星形胶质细胞坏死时,GFAP 被释放入血液。由于 GFAP 为中枢神经系统所特有,因此有关研究者考虑是否可使用血清 GFAP 水平来评估 CA 后患者的神经功能预后? 来自瑞典的一项前瞻性观察性研究纳入 125 例接受 32~34 °C 低温治疗的 CA 患者,分别测定入住 ICU 时、CA 后 24 h、48 h、72 h、96 h、108 h 的血清 GFAP 水平、NSE 水平及 S100 $\beta$  蛋白水平,比较 CA 后第 6 个月时不同神经功能预后 GFAP 水平的差异,发现良好神经功能预后(CPC 1-2 级)组患者的血清 GFAP 水平低于不良神经功能预后组(CPC 3-5 级),同时研究通过 ROC 曲线分析发现血清 GFAP 预测不良神经功能(CPC 3-5 级)预后的敏感性不如 NSE 及 S100 $\beta$  蛋白高,并且将三者联合检测分析也不能提高对神经功能结局的预

测能力<sup>[22]</sup>,这与 2017 年 Helwig 等<sup>[23]</sup>研究结果相符,CA 患者的血清 GFAP 水平越高,患者不良神经功能结局(MGOS 0-3)的可能性就越大,同时研究通过多元素回归分析发现血清 GFAP 水平是复苏后第 4 周时不良神经功能结局(MGOS 0-3)的独立预测因子,当血清 GFAP 水平 $>0.08 \mu\text{g/L}$ 时,预测不良神经功能结局(MGOS 0-3)的特异性为 100%。此外,值得注意的是,由于血清 GFAP 水平受颅脑内出血、外伤性脑损伤、缺血性脑卒中、胶质母细胞瘤的影响,因此对近一年合并上述疾病的 CA 患者使用血清 GFAP 水平来预测神经功能预后时应注意假阳性结果的出现。

本文综述了几个用于预测神经功能结局的新指标的应用与进展,虽然对 CA 后神经功能结局的预测有一定的参考价值,但尚未获得有关学者及临床工作者的普遍认可,再加上心脏骤停后脑损伤机制及脑复苏后病理生理变化过程非常复杂,而用于评估 CA 后神经功能结局的指标、标准操作流程尚未达成共识,因此仍需要大样本多中心的临床研究来进一步证实上述指标对神经功能预后评估的有效性 & 准确性,对这些指标进行再优化、筛选,遴选出客观的评价指标,准确、全面的评估预测神经功能结局,为临床医师提供预测神经功能预后的合理策略及规范流程,指导临床医师对患者的治疗。

### [参考文献]

- [1] 王立祥, 孟庆义, 余 涛. 2016 中国心肺复苏专家共识[J]. 中华灾害救援医学, 2017, 42(1): 1-23.
- [2] Bougouin W, Lamhaut L, Marijon E, *et al.* Characteristics and prognosis of sudden cardiac death in Greater Paris[J]. *Intensive Care Med*, 2014, 40(6): 846-854.
- [3] Callaway CW, Donnino 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, 1322 ( 18 Suppl 2 ): S465-S482.
- [4] 李 鸿, 郑亿庆. 失匹配负波与听觉辨别[J]. 听力学及言语疾病杂志, 2013, 21(3): 315-319.
- [5] Kane NM, Curry SH, Rowlands CA, *et al.* Event-related potentials-neurophysiological tools for predicting emergence and early outcome from traumatic coma[J]. *Intensive Care Med*, 1996, 22 (1): 39-46.
- [6] Rodriguez RA, Bussièrè M, Froeschl M, *et al.* Auditory-evoked potentials during coma: Do they improve our prediction of awakening in comatose patients? [J] *J Crit Care*, 2014, 29 (1):

- 93-100.
- [7] Rossetti AO, Tzovara A, Murray MM, *et al.* Automated Auditory Mismatch Negativity Paradigm Improves Coma Prognostic Accuracy After Cardiac Arrest and Therapeutic Hypothermia[J]. *J Clin Neurophysiol*, 2014, 31(4):356-361.
- [8] 王 淼, 刘祎菲, 宿英英, 等. 体感诱发电位联合事件相关电位预测昏迷患者预后[J]. *中华神经科杂志*, 2015, 48(3):197-202.
- [9] Larson MD, Behrends M. Portable Infrared Pupillometry: A Review[J]. *Anesth Analg*, 2015, 120(6):1242-1253.
- [10] Couret D, Boumaza D, Grisotto C, *et al.* Reliability of standard pupillometry practice in neurocritical care: an observational, double-blinded study[J]. *Crit Care*, 2016, 20:99.
- [11] Heimburger D, Durand M, Gaide-Chevronnay L, *et al.* Quantitative pupillometry and transcranial Doppler measurements in patients treated with hypothermia after cardiac arrest[J]. *Resuscitation*, 2016, 103:88-93.
- [12] 许德兵, 吴凌云, 宋 勇. miRNA 与肺癌关系的研究进展[J]. *东南国防医药*, 2014, 16(1):73-75.
- [13] 方 际, 袁文俊, 林 丽. 微小 RNA 与心肌缺血[J]. *医学研究生学报*, 2010, 23(10):1085-1089.
- [14] Devaux Y, Stammet P. What's new in prognostication after cardiac arrest: microRNAs? [J] *Intensive Care Med*, 2018, 44(6):897-899.
- [15] Devaux Y, Dankiewicz J, Salgado-Somoza A, *et al.* Association of Circulating MicroRNA-124-3p Levels With Outcomes After Out-of-Hospital Cardiac Arrest[J]. *JAMA Cardiol*, 2016, 1(3):305-313.
- [16] Devaux Y, Salgado-Somoza A, Dankiewicz J, *et al.* Incremental Value of Circulating MiR-122-5p to Predict Outcome after Out of Hospital Cardiac Arrest [J]. *Theranostics*, 2017, 7(10):2555-2564.
- [17] Stammet P, Goretti E, Vausort M, *et al.* Circulating microRNAs after cardiac arrest [J]. *Crit Care Med*, 2012, 40(12):3209-3214.
- [18] 王永生, 朱 虹. 神经细胞骨架在神经细胞迁移中作用的研究进展[J]. *东南国防医药*, 2018, 20(1):54-56.
- [19] 王 权, 张 超, 王 义, 等. 新生期间断重复吸入七氟醚对大鼠学习记忆及 Tau 蛋白和 p-Tau 蛋白的影响[J]. *医学研究生学报*, 2017, 30(3):257-261.
- [20] Mortberg E, Zetterberg H, Nordmark J, *et al.* Plasma tau protein in comatose patients after cardiac arrest treated with therapeutic hypothermia [J]. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2011, 55(9):1132-1138.
- [21] Mattsson N, Zetterberg H, Nielsen N, *et al.* Serum tau and neurological outcome in cardiac arrest [J]. *Ann Neurol*, 2017, 82(5):665-675.
- [22] Larsson I, Wallin E, Kristofferzon M, *et al.* Post-cardiac arrest serum levels of glial fibrillary acidic protein for predicting neurological outcome [J]. *Resuscitation*, 2014, 85(12):1654-1661.
- [23] Helwig K, Seeger F, Hoelschermann H, *et al.* Elevated Serum Glial Fibrillary Acidic Protein (GFAP) is Associated with Poor Functional Outcome After Cardiopulmonary Resuscitation [J]. *Neurocrit Care*, 2017, 27(1):68-74.

(收稿日期:2018-04-24; 修回日期:2018-06-07)

(责任编辑:刘玉巧)