

· 标准与讨论 ·

心肺复苏后昏迷评估中国专家共识

中华医学会神经病学分会神经重症协作组

心肺复苏 (cardiopulmonary resuscitation) 后昏迷患者可能会出现预后不良 [脑功能分类评分 (Cerebral Performance Categories Score, CPCS) 3 ~ 5 分]^[1,2], 如果能在脑损伤早期客观、准确地评估其严重程度并预测预后, 则可合理地进行医疗投入或撤退。自 20 世纪 60 年代以来, 国内、外学者开始致力于心肺复苏后昏迷患者的评估研究, 并取得了长足进步。为了更好地应用这一研究成果, 为临床医师或患者家属提供医疗决策依据, 中华医学会神经病学分会神经重症协作组从临床征象、神经电生理、神经生化和神经影像 4 个方面对心肺复苏后昏迷评估进行了撰写。撰写步骤包括文献检索与复习 (1988—2014 年 Medline 和 CNKI 数据库)、证据级别确认和推荐意见确认 (2011 版牛津循证医学中心标准) 3 个步骤^[3]。对证据暂不充分, 经专家讨论达到高度共识后提高推荐级别 (A 级推荐)。对假阳性率过高的 I 级证据, 经专家讨论达到高度共识后降低推荐级别 (B 级推荐)。

非低温治疗患者评估

一、临床征象

证据背景: 心肺复苏患者格拉斯哥昏迷量表 (Glasgow Coma Scale, GCS) 的运动评分能够准确预测患者的预后情况。2006 年, 一项荟萃分析 (10 项研究, 1 303 例患者) 结果显示: 心肺复苏 72 h 后, GCS 运动评分 ≤ 2 分 (肢体伸直/无运动) 预测不良预后的假阳性率 (false positive rates, FPR) 为 0 (95% CI 0.00 ~ 0.06)^[4] (I 级证据)。2013 年, 一项荟萃分析 (13 项研究, 1 188 例患者) 结果显示: 心肺复苏后 24 h, 前庭眼反射消失预测不良预后的 FPR 为 0 (95% CI 0.00 ~ 0.35); 心肺复苏后 48 h, 角膜反射消失预测不良预后的 FPR 为 0 (95% CI

0.00 ~ 0.22); 心肺复苏后 72 h, 瞳孔对光反射消失预测不良预后的 FPR 为 0 (95% CI 0.00 ~ 0.08)^[5] (I 级证据)。2013 年, 一项荟萃分析 (6 项研究, 764 例患者) 结果显示: 心肺复苏后 24 h, 肌阵挛癫痫持续状态 (自发性、重复性、持续性、广泛多部位的肌阵挛)^[1] 预测不良预后的 FPR 为 0 (95% CI 0.00 ~ 0.03)^[5] (I 级证据)。

推荐意见: 心肺复苏后 24 h 肌阵挛癫痫持续状态, 心肺复苏后 72 h 瞳孔对光反射消失, 心肺复苏 72 h 后的 GCS 运动评分 ≤ 2 分, 可作为预测患者不良预后的指标 (A 级推荐, I 级证据)。心肺复苏后 24 h 前庭眼反射消失, 心肺复苏后 48 h 角膜反射消失, 可作为预测患者不良预后的指标 (B 级推荐, I 级证据)。具有疑问的评估结果必须多次反复进行评估 (A 级推荐, 专家意见)。

二、脑电图 (electroencephalograph)

证据背景: 2006 年 (5 项研究, 237 例患者)、2010 年 (25 项研究, 2 395 例患者) 和 2013 年 (12 项研究, 778 例患者) 3 项荟萃分析结果显示: 心肺复苏后 72 h 内, 全面抑制模式和爆发抑制模式预测不良预后^[4,6] (I 级证据) 的 FPR 为 0 (95% CI 0.00 ~ 0.24)^[5]。心肺复苏后 24 ~ 48 h, 全面性痫样放电或全面性周期性复合波预测不良预后的 FPR 为 0.02^[7-8] (III 级证据)。心肺复苏后 72 h, 持续痫样放电预测不良预后的 FPR 为 0.07 (95% CI 0.01 ~ 0.24)^[9] (II 级证据)。心肺复苏后 24 h, α 昏迷模式预测不良预后的阳性预测值 (positive predictive value) 为 100 (95% CI 37 ~ 100)^[5,10] (I 级或 II 级证据), 但也有小样本回顾队列研究结果显示患者可长期存活并最终意识恢复。心肺复苏后 1 ~ 7 d, 脑电图无反应性预测不良预后的 FPR 为 0.45 (95% CI 0.17 ~ 0.77)^[11] (II 级证据)。心肺复苏后 1 ~ 7 d, 量化脑电图 (quantitative electroencephalograph, QEEG) 的爆发-抑制比 (burst suppression ratio, BSR) > 0.239 时, 预测不良预后的 FPR 为 0.27, 优于其他量化参数^[12] (II 级证据)。

推荐意见: 心肺复苏后 72 h 内, 脑电图显示全

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2015.11.006

通信作者: 宿英英, 100053 北京, 首都医科大学宣武医院神经内科重症监护病房, Email: tangsuyingying@sina.com; 蒲传强, 100853 北京, 解放军总医院神经内科, Email: pucq30128@sina.cn

面抑制模式和爆发抑制模式可作为预测患者不良预后的指标(B级推荐, I级证据)。心肺复苏后 24 h, 脑电图显示 α 昏迷模式; 心肺复苏后 72 h, 持续痫样放电; 心肺复苏后 1~7 d, 脑电图无反应性或 BSR 增高可作为预测患者不良预后的指标(B级推荐, II级证据)。心肺复苏后 24~48 h, 脑电图显示全面性痫样放电或全面性周期性复合波可作为预测患者预后不良的指标(B级推荐, III级证据)。脑电图结果可能会受到药物影响, 需注意鉴别假阳性结果(A级推荐, 专家意见)。

三、诱发电位(evoked potential)

证据背景: 2010 年, 一项荟萃分析(25 项研究, 2 395 例患者)结果显示: 心肺复苏后 24 h, 短潜伏期体感诱发电位(short-latency somatosensory evoked potential, SLSEP) 双侧 N20 缺失的受试者工作特征曲线下面积(area under the curve, AUC) 为 0.891; 心肺复苏后 48~72 h, AUC 为 0.912^[6] (I级证据)。SLSEP 预测心肺复苏患者预后良好的准确性较差, 已有两项研究显示: 双侧 N20 存在的患者约 40% 意识未能恢复^[13-14] (I级或 III级证据)。一项针对中潜伏期体感诱发电位(middle-latency somatosensory evoked potentials, MLSEP) 的研究显示: 心肺复苏后 24 h 和 72 h, MLSEP 预测预后良好的准确性优于 SLSEP, MLSEP 与 SLSEP 联合应用可使良好预后的阳性预测值从 70% 提升至 82%。以 SLSEP 皮质波存在来预测良好预后的准确率为 66%, 如果在 N20 存在的情况下, MLSEP 成分 P45 和 N60(或 N70) 也存在, 患者的意识可能恢复^[15] (II级证据)。一项事件相关电位研究结果显示: 心肺复苏后 1~56(平均 8) d, 一旦出现失匹配负波(mismatch negativity, MMN), 预示患者意识可以转清(特异度为 100%)^[16] (II级证据)。

推荐意见: 心肺复苏后 24~72 h, 双侧 N20 消失可作为预测患者不良预后的指标, 但双侧 N20 存在并不意味着患者一定预后良好(A级推荐, I级证据)。心肺复苏后 7 d, 双侧 N60(或 N70) 存在或 MMN 存在可作为预测患者意识转清的指标(B级推荐, II级证据)。

四、神经生物化学标志物

证据背景: 2013 年, 一项荟萃分析(10 项研究, 935 例患者)结果显示: 心肺复苏后 24 h, 血清神经元特异性烯醇化酶(neuron-specific enolase, NSE; 与神经元损伤相关)浓度 > 33 $\mu\text{g/L}$, 预测患者预后不良的 FPR 为 0(95% CI 0.00~0.08); 心肺复苏后

48 h, 血清 NSE 浓度 > 65 $\mu\text{g/L}$, 预测患者预后不良的 FPR 为 0(95% CI 0.00~0.03); 心肺复苏后 72 h, 血清 NSE 浓度 > 80 $\mu\text{g/L}$, 预测患者预后不良的 FPR 为 0(95% CI 0.00~0.03); 心肺复苏后 72 h, 血清 S-100B(与神经胶质细胞损伤相关)浓度 > 0.7 $\mu\text{g/L}$, 预测预后不良的 FPR 为 0(95% CI 0.00~0.08)^[5] (I级证据)。

推荐意见: 心肺复苏后血清 NSE 浓度增高(24 h > 33 $\mu\text{g/L}$, 48 h > 65 $\mu\text{g/L}$, 72 h > 80 $\mu\text{g/L}$), 或血清 S-100B 浓度增高(72 h > 0.7 $\mu\text{g/L}$) 可作为预测患者不良预后的指标(A级推荐, I级证据)。

五、神经影像

证据背景: 2013 年, 一项荟萃分析(3 项研究, 113 例)结果显示: 心肺复苏后 72 h, 头颅 CT 因脑水肿而显示基底节层面灰/白质密度(CT 值)比(gray matter/white matter, GM/WM)下降(< 1.22), 预测患者不良预后的 FPR 为 0.05(95% CI 0.00~0.25)^[5] (I级证据)。一项队列研究结果显示: 心肺复苏后 49~108 h, 头颅 MRI 大于 10% 脑容积的表观弥散系数(apparent diffusion coefficient, ADC)数值 < $650 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$ 预示患者预后不良^[17] (II级证据), FPR 为 0(95% CI 0.00~0.78)^[5]。

推荐意见: 心肺复苏后 72 h 头颅 CT 显示脑水肿, 即基底节层面 GM/WM 下降(< 1.22) 可作为预测患者预后不良的指标(B级推荐, I级证据)。心肺复苏后 2~5 d 头颅 MRI 大于 10% 脑容积的 ADC 值降低(< $650 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$) 可作为预测患者预后不良的指标(B级推荐, II级证据)。

低温治疗患者评估

低温治疗是指身体核心部位(肺动脉、食道、膀胱、直肠等)体温降至正常以下的治疗, 已有可靠临床试验证实低温治疗对心肺复苏患者具有脑保护作用^[18]。目前公认的低温目标温度为 32~34 $^{\circ}\text{C}$ ^[1]。低温治疗以及抗寒战药物(镇痛剂、镇静剂和肌松剂)应用均对神经系统活动有所影响。因此, 对低温治疗患者的评估时间和评估价值需重新确认。

证据背景: 2013 年(10 项研究, 1 153 例患者)和 2014 年(10 项研究, 1 250 例)两项荟萃分析结果分别显示: 心肺复苏后行低温治疗的患者, 低温中或复温后肌阵挛癫痫持续状态预测不良预后的 FPR 分别为 0.05(95% CI 0.03~0.09)和 0.02(95% CI 0.01~0.07); 复温后 GCS 的运动评分 ≤ 2 分(肢体伸直/无运动) 预测不良预后的 FPR 分别为 0.21

(95% CI 0.08 ~ 0.43) 和 0.04 (95% CI 0.01 ~ 0.10), 而复温后瞳孔对光反射消失和角膜反射消失的预测价值与非低温患者相比, 并无明显改变^[19-20] (I 级证据)。

两项针对脑电图的 QEEG 双频指数 (bispectral index, BIS) 的研究结果显示: 心肺复苏后低温治疗患者, 低温中或复温后 BIS 值为 0 时, 不良预后的发生率均为 100%^[21-22] (II 级证据)。2014 年的一项荟萃分析 (11 项研究, 552 例患者) 结果显示: 心肺复苏后低温治疗患者, 复温后全面抑制模式、爆发抑制模式、持续痫样放电和脑电图无反应性的预测价值与非低温患者相比, 无显著改变^[20] (I 级证据)。

2013 年一项荟萃分析 (12 项研究, 1 058 例患者) 结果显示: 心肺复苏后低温治疗患者, 低温中和复温后诱发电位的双侧 N20 消失预测预后不良的 FPR 均为 0 (95% CI 0.00 ~ 0.02, 95% CI 0.00 ~ 0.04)^[23] (I 级证据)。

2013 年一项荟萃分析 (12 项研究, 976 例患者) 结果显示: 预测低温治疗患者预后的血清 NSE 和 S-100B 界值发生变化, 心肺复苏后 24 h (低温中) NSE $\geq 52.4 \mu\text{g/L}$ 和 S-100B $\geq 0.18 \sim 0.21 \mu\text{g/L}$, 预测不良预后的 FPR 均为 0 (95% CI 0.00 ~ 0.14, 95% CI 0.00 ~ 0.07), 48 h (复温后) NSE $\geq 81.8 \mu\text{g/L}$ 和 S-100B $\geq 0.3 \mu\text{g/L}$ 预测不良预后的 FPR 也均为 0 (95% CI 0.00 ~ 0.02, 95% CI 0.00 ~ 0.07), 72 h (复温后) NSE $\geq 78.9 \mu\text{g/L}$ 预测不良预后的 FPR 为 0 (95% CI 0.00 ~ 0.06)^[23] (I 级证据)。

推荐意见: (1) SLSEP 双侧 N20 消失, 神经生物化学标志物的 NSE (24 h $\geq 52.4 \mu\text{g/L}$) 或 S-100B (24 h $\geq 0.18 \sim 0.21 \mu\text{g/L}$) 浓度升高 (A 级推荐, I 级证据), QEEG 的 BIS 值为 0 (B 级推荐, II 级证据) 在低温 (32 ~ 34 °C) 过程中仍可作为预测不良预后的指标。 (2) 临床征象 (瞳孔对光反射、角膜反射、肌阵挛癫痫持续状态)、脑电图 (全面抑制模式、爆发抑制模式、持续痫样放电、无反应性) 和神经生物化学标志物 (NSE 在 48 h $\geq 81.8 \mu\text{g/L}$ 或 72 h $\geq 78.9 \mu\text{g/L}$, S-100B 在 48 h $\geq 0.3 \mu\text{g/L}$) 只有在复温后才能作为预测不良预后的指标 (A 级推荐, I 级证据)。 GCS 运动评分 ≤ 2 分在复温后可作为预测不良预后的指标 (B 级推荐, I 级证据)。 (3) GCS 运动评分 ≤ 2 分和肌阵挛癫痫持续状态即使在复温后仍有较高的假阳性率, 因此, 下结论需慎重 (A 级推荐, I 级证据)。

展 望

心肺复苏后昏迷在临床上十分常见, 自从有了脑损伤的评估技术, 医疗决策就变得更加容易。目前, 虽然各项评估技术尚存在不足, 但随着评估技术和评估方法的改进, 评估结果将具备更高的敏感度和特异度, 为临床医师提供医疗决策和治疗指导的参考依据。

执笔 宿英英、黄旭升、潘速跃、彭斌、江文

中华医学会神经病学分会神经重症协作组专家和相关领域专家 (按姓氏拼音顺序排列) 曹秉振、崔丽英、丁里、韩杰、胡颖红、黄卫、黄旭升、贾建平、江文、李力、李连弟、刘丽萍、刘祎菲、卢洁、倪俊、牛小媛、潘速跃、彭斌、蒲传强、石向群、宿英英、谭红、田飞、田林郁、王芙蓉、王学峰、王玉平、吴永明、杨渝、袁军、张乐、张猛、张旭、张艳、周东、朱沂

参 考 文 献

- [1] Peberdy MA, Callaway CW, Neumar RW, et al. Part 9: post-cardiac arrest care: 2010 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care [J]. Circulation, 2010, 122 (18 Suppl 3): S768-786.
- [2] Cummins RO, Chamberlain DA, Abramson NS, et al. Recommended guidelines for uniform reporting of data from out-of-hospital cardiac arrest: the Utstein Style. Task Force of the American Heart Association, the European Resuscitation Council, the Heart and Stroke Foundation of Canada, and the Australian Resuscitation Council [J]. Ann Emerg Med, 1991, 20(8): 861-874.
- [3] Centre for Evidence-Based Medicine. Oxford Centre for Evidence-Based Medicine 2011 Levels of Evidence [EB/OL]. [2011-09-20]. [2014-01-27]. <http://www.cebm.net/ocebml-levels-of-evidence/>.
- [4] Wijdticks 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.
- [5] Sandroni C, Cavallaro F, Callaway CW, et al. Predictors of poor neurological outcome in adult comatose survivors of cardiac arrest: a systematic review and meta-analysis. Part I: patients not treated with therapeutic hypothermia [J]. Resuscitation, 2013, 84(10): 1310-1323.
- [6] Lee YC, Phan TG, Jolley DJ, et al. Accuracy of clinical signs, SEP, and EEG in predicting outcome of hypoxic coma: a meta-analysis [J]. Neurology, 2010, 74(7): 572-580.
- [7] Young GB, Kreeft JH, McLachlan RS, et al. EEG and clinical associations with mortality in comatose patients in a general intensive care unit [J]. J Clin Neurophysiol, 1999, 16(4): 354-360.
- [8] San-Juan OD, Chiappa KH, Costello DJ, et al. Periodic epileptiform discharges in hypoxic encephalopathy: BiPLEDs and GPEDs as a poor prognosis for survival [J]. Seizure, 2009, 18 (5): 365-368.
- [9] Zandbergen EG, Hijdra A, Koelman JH, et al. Prediction of poor outcome within the first 3 days of postanoxic coma [J]. Neurology, 2006, 66(1): 62-68.
- [10] Edgren E, Hedstrand U, Nordin M, et al. Prediction of outcome after cardiac arrest [J]. Crit Care Med, 1987, 15(9): 820-825.

- [11] Zhang Y, Su YY, Haupt WF, et al. Application of electrophysiologic techniques in poor outcome prediction among patients with severe focal and diffuse ischemic brain injury[J]. J Clin Neurophysiol, 2011, 28(5): 497-503.
- [12] Yang Q, Su Y, Hussain M, et al. Poor outcome prediction by burst suppression ratio in adults with post-anoxic coma without hypothermia[J]. Neurol Res, 2014, 36(5): 453-460.
- [13] Rothstein TL. The role of evoked potentials in anoxic-ischemic coma and severe brain trauma[J]. J Clin Neurophysiol, 2000, 17(5): 486-497.
- [14] Logi F, Fischer C, Murri L, et al. The prognostic value of evoked responses from primary somatosensory and auditory cortex in comatose patients[J]. Clin Neurophysiol, 2003, 114(9): 1615-1627.
- [15] Young GB, Doig G, Ragazzoni A. Anoxic-ischemic encephalopathy: clinical and electrophysiological associations with outcome[J]. Neurocrit Care, 2005, 2(2): 159-164.
- [16] Fischer C, Luauté J, Némoz C, et al. Improved prediction of awakening or nonawakening from severe anoxic coma using tree-based classification analysis[J]. Crit Care Med, 2006, 34(5): 1520-1524.
- [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.
- [18] Arrich J, Holzer M, Havel C, et al. Hypothermia for neuroprotection in adults after cardiopulmonary resuscitation[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2012, 9: CD004128.
- [19] Kamps MJ, Horn J, Oddo M, et al. Prognostication of neurologic outcome in cardiac arrest patients after mild therapeutic hypothermia: a meta-analysis of the current literature [J]. Intensive Care Med, 2013, 39(10): 1671-1682.
- [20] Golan E, Barrett K, Alali AS, et al. Predicting neurologic outcome after targeted temperature management for cardiac arrest: systematic review and meta-analysis[J]. Crit Care Med, 2014, 42(8): 1919-1930.
- [21] Stammet P, Werer C, Mertens L, et al. Bispectral index (BIS) helps predicting bad neurological outcome in comatose survivors after cardiac arrest and induced therapeutic hypothermia [J]. Resuscitation, 2009, 80(4): 437-442.
- [22] Leary M, Fried DA, Galeski DF, et al. Neurologic prognostication and bispectral index monitoring after resuscitation from cardiac arrest [J]. Resuscitation, 2010, 81(9): 1133-1137.
- [23] Sandroni C, Cavallaro F, Callaway CW, et al. Predictors of poor neurological outcome in adult comatose survivors of cardiac arrest: a systematic review and meta-analysis. Part 2: Patients treated with therapeutic hypothermia[J]. Resuscitation, 2013, 84(10): 1324-1338.

(收稿日期:2015-03-26)

(本文编辑:许倩)

· 启事 ·

本刊对来稿中统计学处理的要求

1. 统计学符号:按照 GB 3358.1—2009《统计学词汇及符号》的有关规定,统计学符号一律采用斜体排印。常用的有:(1)样本的算术平均数用英文小写 \bar{x} (中位数用英文大写 M);(2)标准差用英文小写 s ;(3)标准误用英文小写 s_x ;(4) t 检验用英文小写 t ;(5) F 检验用英文大写 F ;(6)卡方检验用英文小写 χ^2 ;(7)相关系数用英文小写 r ;(8)自由度用希腊文小写 ν ;(9)概率用英文大写 P 。

2. 研究设计:应交代研究设计的名称和主要做法。如调查设计分为前瞻性、回顾性或横断面调查研究;实验设计应交代具体的设计类型,如自身配对设计、成组设计、交叉设计、析因设计、正交设计等;临床试验设计应交代属于第几期临床试验,采用了何种盲法措施等。主要做法应围绕 4 个基本原则(随机、对照、重复、均衡)概要说明,尤其要交代如何控制重要非试验因素的干扰和影响。

3. 资料的表达与描述:用 $\bar{x} \pm s$ 表达近似服从正态分布的定量资料,用 $M(Q_R)$ 表达呈偏态分布的定量资料。使用统计表时,要合理安排纵横标目,并将数据的含义表达清楚;使用统计图时,统计图的类型应与资料性质相匹配,并使数轴上刻度值的标法符合数学原则;使用相对数时,分母不宜 < 20 ,要注意区分百分率与百分比。

4. 统计学分析方法的选择:对于定量资料,应根据所采用的设计类型、资料所具备的条件和分析目的,选用合适的

统计学分析方法,不应盲目套用 t 检验和单因素方差分析;对于定性资料,应根据所采用的设计类型、定性变量的性质和频数所具备的条件以及分析目的,选用合适的统计学分析方法,不应盲目套用 χ^2 检验。对于回归分析,应结合专业知识和散布图,选用合适的回归类型,不应盲目套用简单直线回归分析,对具有重复实验数据的回归分析资料,不应简单化处理;对于多因素、多指标资料,要在一元分析的基础上,尽可能运用多元统计学分析方法,以便对因素之间的交互作用和多指标之间的内在联系进行全面、合理的解释和评价。

5. 统计结果的解释和表达:当 $P < 0.05$ (或 $P < 0.01$) 时,应说明对比组之间的差异具有统计学意义,而不应对对比组之间具有显著性(或非常显著性)差异;应写明所用统计学分析方法的具体名称(如成组设计资料的 t 检验、两因素析因设计资料的方差分析、多个均数之间两两比较的 q 检验等)。统计量的具体值应明确给出,如 $t = 3.45$ 、 $\chi^2 = 4.68$ 、 $F = 6.79$ 等。 P 值亦应尽可能给出具体值(如 $P = 0.0238$)。在使用不等式表示 P 值的情况下,一般选用 $P > 0.05$ 、 $P < 0.05$ 和 $P < 0.01$ 3 种表达方式即可满足需要,无需再细分为 $P < 0.001$ 或 $P < 0.0001$ 。当涉及总体参数(如总体均数、总体率等)时,在给出显著性检验结果的同时,应再给出 95% 可信区间(95% CI)。

中华神经科杂志编辑部