

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2018.24.020

文章编号: 1005-8982 (2018) 24-0103-05

神经元特异性烯醇化酶联合血乳酸对心肺复苏患者短期预后的预测价值

卢姿, 李学鸿, 朱中元, 王莹莹

(海南医学院第二附属医院 检验科, 海南 海口 570311)

摘要: **目的** 评估神经元特异性烯醇化酶 (NSE) 联合动脉血乳酸检测对心肺复苏 (CRP) 后患者短期预后的临床预测价值。**方法** 选择该院收治的 43 例 CRP 后恢复自主循环患者, 依据随访 1 个月预后结局差异, 将其分为观察组 (24 例, 随访 1 个月发生死亡、处于植物状态或简单生活不能自理) 和对照组 (19 例, 随访 1 个月后意识清晰, 生活能部分自理或合并有轻度神经障碍)。检测并比较两组血清 NSE、动脉血乳酸、N 末端 B 型利钠肽原 (NT-proBNP) 指标; 评估并比较两组氧合指数 (OI)、急性生理与慢性健康 (APACHE II) 评分、格拉斯哥昏迷评分 (GCS) 及格拉斯哥预后评分 (GOS)。应用单因素直线分析及多元线性回归分析与 CRP 后患者 GOS 评分相关危险因素, 应用受试者工作特征曲线 (ROC) 分析血清 NSE 联合动脉血乳酸对 CRP 后患者预后的最佳预测值。**结果** 与对照组比较, 观察组血清 NSE、动脉血乳酸及 APACHE II 评分较高 ($P < 0.05$), 而 GCS 和 GOS 评分较低 ($P < 0.05$), OI 与 NT-proBNP 水平比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。单因素直线分析显示, 血清 NSE、动脉血乳酸、APACHE II 评分及 GCS 与 CRP 后患者 GOS 相关 ($r = 0.808, 0.734, 0.577$ 和 $0.589, P = 0.015, 0.030, 0.041$ 及 0.040)。多元线性回归分析显示, 血清 NSE、动脉血乳酸为 GOS 的危险因子 ($P < 0.05$)。ROC 曲线显示, 血清 NSE ≤ 84.5 ng/ml 与动脉血乳酸 ≤ 7.25 mmol/L 为预测 CRP 后患者预后不良发生标准 (AUC=0.832 和 0.768, $P = 0.028$ 和 0.033)。**结论** NSE 联合动脉血乳酸检测能较好地预测 CRP 后患者的短期预后。

关键词: 神经元特异性烯醇化酶; 动脉血乳酸; 心肺复苏; 预后

中图分类号: R446.1

文献标识码: A

Short-term prognostic value of neuron specific enolasein combined with arterialblood lactate on patients with cardio-pulmonary resuscitation

Zi Lu, Xue-hong Li, Zhong-yuan Zhu, Ying-ying Wang

(Department of Clinical Laboratory; the Second Affiliated Hospital of Hainan Medical University, Haikou, Hainan 570311, China)

Abstract: Objective To analyze the short-term prognostic value of neuron specific enolasein (NSE) combined with arterial blood lactate (ABL) on patients with cardio-pulmonary resuscitation (CPR). **Methods** Totally 43 patients with restoration of spontaneous circulation after CPR were collected in our hospital. All patients were divided into observation group (24 cases who were dead in one month or in vegetative state or in a simple life without self-care) and control group (19 cases who were with clear mind within one month or in a simple life with self-care and minor neurological disorder). The indexes of serum NSE, ABL, NT-proBNP, oxygenation index (OI), APACHE II score, GCS score and GOS score were compared between two groups. The relative risk factors to the GOS score were

收稿日期: 2017-11-16

confirmed by single-factor linear analysis and multiple linear regression. The best cut-off points of serum NSE and ABL were confirmed by the area under curve (AUC) of the receiver operating curve (ROC). **Results** Compared with control group, indexes of serum NSE, ABL and APACHE II score of observation group were higher ($P < 0.05$), but indexes of GCS and GOS of observation group were lower ($P < 0.05$); there was no difference in level between OI and NT-proBNP ($P > 0.05$). Serum NSE, ABL, APACHE II score and GCS were confirmed to be related to GOS score after CRP by single-factor linear analysis ($r = 0.808, 0.734, 0.577$ and $0.589, P = 0.015, 0.030, 0.041$ and 0.040). Multiple linear regression showed that serum NSE and ABL were independent risk factors of GOS score. The serum levels of NSE (≤ 84.5 ng/ml) and ABL (≤ 7.25 mmol/L) were the best predicted points to the prognosis of patients with CPR (AUC = 0.832, 0.768, and $P = 0.028$ and 0.033). **Conclusion** NSE combined with ABL can predict the short-term prognosis of patients with CPR.

Keywords: neuron specific enolasein, arterial blood lactate, cardio-pulmonary resuscitation, prognosis

尽管心肺复苏 (cardio-pulmonary resuscitation, CPR) 技术不断提高, 但仅有 $<50\%$ 的心搏骤停患者能给予有效的 CPR 并恢复自主血液循环。然而多数复苏患者仍会存在严重的脑损伤, 严重影响患者的生活质量和生命安全^[1]。临床公认 CPR 的关键是脑复苏, 也即 CPR 后脑功能是否恢复。早期评估 CPR 后脑功能损伤状况仍是急诊重症临床的难点之一, 目前应用的脑电图、颅脑 CT 或 MRI 及体感诱发电位等检查特异性和准确性均较差, 对评估患者 CPR 后预后的价值不高, 临床应用也难以推广^[1-2]。近年来神经元特异性烯醇化酶 (neuron-specific enolase, NSE) 受到关注, 其被证实与缺氧缺血性脑损伤程度密切相关。有研究者认为, NSE 能评估患者 CPR 后的转归及短期预后^[3]。同时 CPR 后早期乳酸水平与重症患者预后之间的相关性也被较多研究证实。然而联合检测 NSE 与血乳酸, 对 CPR 后短期预后进行评估的临床研究尚未见报道。本研究通过随访 CPR 后患者的临床资料, 研究 NSE 联合血乳酸对 CPR 后患者短期预后的预测价值。

1 资料与方法

1.1 研究对象

回顾性分析 2016 年 1 月 -2017 年 9 月该院急诊及重症监护室收治的 43 例 CRP 后恢复自主循环患者的临床资料。其中, 男性 29 例, 女性 14 例; 平均年

龄 (51.2 ± 13.7) 岁。纳入标准: ①自心脏骤停后至自主循环恢复时间 ≤ 30 min; ②临床资料齐全。排除标准: ①伴有原发中枢神经系统器质性疾病; ②患有恶性肿瘤晚期; ③合并有严重的肺、肝及肾等重要器官功能不全。本研究通过医院伦理委员会批准, 患者及其家属均签署知情同意书。

1.2 分组

依据随访 1 个月患者预后结局差异将其分为观察组 (24 例, 随访 1 个月发生死亡、处于植物状态或简单生活不能自理) 和对照组 (19 例, 随访 1 月后意识清晰生活能部分自理或合并有轻度神经障碍)。两组年龄、性别、体重指数 (BMI) 及既往内科疾病史 (高血压病史、冠心病史及糖尿病史) 等一般资料比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 1。

1.3 实验室指标检测

本研究两组均在 CRP 后次日抽取肘静脉血 3 ~ 5 ml, 常温送检血清 NSE、N 末端 B 型利钠肽原 (N-terminal pro-B-type natriuretic peptide, NT-proBNP)。自患者股动脉取 5 ml 动脉血检测血乳酸水平。应用 Elecsys 2010 型电化学发光免疫分析仪 (购自瑞士 ROCHE 公司) 检测样本中血清 NSE、血乳酸及 NT-proBNP 浓度, 所用 NSE、乳酸及 NT-proBNP 检测所用试剂盒均购自瑞士 ROCHE 公司, 操作按照说明书

表 1 两组一般资料比较

组别	男/女/例	年龄 / (岁, $\bar{x} \pm s$)	BMI / (kg/m^2 , $\bar{x} \pm s$)	高血压病史 / %	冠心病史 / %	糖尿病史 / %
对照组 ($n=19$)	16/8	54.3 ± 14.9	20.6 ± 2.3	57.9	63.2	47.4
观察组 ($n=24$)	13/6	47.6 ± 11.6	19.6 ± 1.8	54.2	66.7	50.0
t / χ^2 值	6.735	1.659	1.440	6.515	6.712	6.871
P 值	0.060	0.105	0.157	0.069	0.062	0.055

进行。每次测定的 NSE、乳酸及 NT-proBNP 水平绘制标准曲线。

1.4 临床指标测定

本研究两组均在 CRP 后多次测定氧合指数 (oxygenation index, OI) 和急性生理与慢性健康 (acute physiology and chronic health evaluation, APACHE II) 评分, 取最严重数值作为研究指标数值。通过对患者睁眼反应 (共 4 分)、语言反应 (共 5 分) 及肢体运动 (共 6 分) 进行评估, 将 3 个方面的分数相加即为格拉斯哥昏迷评分 (glasgow coma scale, GCS)。

1.5 格拉斯哥预后评分

两组均在 CRP 后予以随访 1 个月, 记录每位患者格拉斯哥预后评分 (glasgow outcome score, GOS)。其中, 5 分为恢复良好恢复正常生活, 尽管有轻度缺陷; 4 分为轻度残疾但可独立生活, 能在保护下工作; 3 分为重度残疾清醒、残疾, 日常生活需要照料; 2 分为植物生存仅有最小反应; 1 分为死亡。

1.6 统计学方法

数据分析采用 SPSS 23.0 统计软件, 计量资料数值均以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 比较采用 t 检验, 计数资料以率 (%) 表示, 比较采用 χ^2 检验; 采用单因素直线分析方法评估各研究指标与 GOS 评分的相关性, 再应用多元线性回归分析影响 GOS 评分的因素, 用受试者工作曲线 (receiver operating

characteristic curve, ROC) 的 AUC 面积确定 NSE 及乳酸的最佳预测值, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床研究指标比较

两组 NSE、血乳酸、APACHE II 评分、GCS 评分及 GOS 评分比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 两组 NT-proBNP 和 OI 比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。与对照组比较, 观察组 NSE、动脉血乳酸及 APACHE II 评分较高 ($P < 0.05$), 而 GCS 和 GOS 评分较低 ($P < 0.05$)。见表 2。

2.2 短期预后相关临床因素的回归分析

单因素直线分析显示, NSE、血乳酸、APACHE II 评分及 GCS 评分与 CRP 后患者 GOS 评分相关 ($r = 0.808$ 、 0.734 、 0.577 及 0.589 , $P = 0.015$ 、 0.030 、 0.041 及 0.040)。以 CRP 后患者 GOS 评分为应变量, 将上述 NSE、血乳酸、APACHE II 评分及 GCS 评分作为自变量, 应用多元线性回归分析显示, NSE 与血乳酸为 CRP 后患者 GOS 评分预测因子 ($P < 0.05$)。见表 3。

2.3 ROC 曲线预测准确度

应用 ROC 曲线评估 NSE 联合血乳酸预测 CRP 后患者预后结局, 结果显示, 血清 NSE ≤ 84.5 ng/ml 与动脉血乳酸 ≤ 7.25 mmol/L 为预测 CRP 后患者预后不良标准的曲线下面积为 0.832 和 0.768 ($P = 0.028$)。

表 2 两组临床研究指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

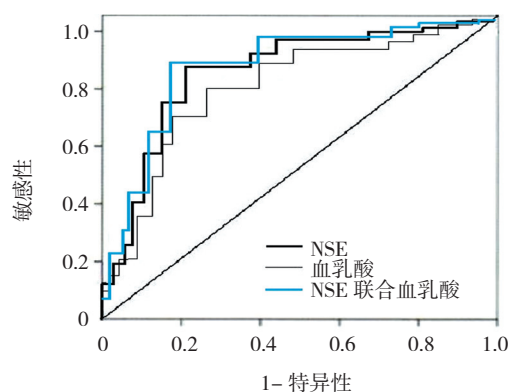
组别	NSE/ (ng/ml)	血乳酸/ (mmol/L)	NT-proBNP/ (pg/ml)	OI/ (mmHg)	APACHE II 评分/分	GCS 评分/ 分	GOS 评分/ 分
对照组 ($n = 19$)	29.5 \pm 8.6	3.26 \pm 1.17	3426.5 \pm 292.4	1.8 \pm 0.6	24.9 \pm 6.1	6.7 \pm 1.2	4.3 \pm 0.7
观察组 ($n = 24$)	96.2 \pm 10.3	9.45 \pm 2.43	3601.2 \pm 314.7	2.1 \pm 1.1	30.6 \pm 8.9	5.2 \pm 1.4	2.6 \pm 0.5
t 值	22.647	10.189	1.865	1.068	2.381	3.712	9.287
P 值	0.000	0.000	0.069	0.292	0.021	0.001	0.000

表 3 短期预后相关临床指标的多元线性回归分析

参数	b	S_b	Wald χ^2	\hat{OR}	P 值
NSE	-1.097	0.006	12.897	0.334	0.016
血乳酸	-1.343	0.072	7.432	0.261	0.029
APACHE II 评分	0.212	0.068	5.872	1.236	0.075
GCS 评分	0.744	0.098	6.826	2.104	0.069

和 0.033); 血清 NSE ≤ 84.50 ng/ml 联合动脉乳酸 ≤ 7.25 mmol/L 预测 CRP 后患者预后不良标准的曲线下面积为 0.856 ($P=0.021$)。见附图。

当血清 NSE 选定 84.50 ng/ml 和动脉血乳酸选定 7.25 mmol/L 为切点, 即以此标准作为危险分层界值, 绘制 Kaplan-Meier 生存曲线。血清 NSE ≤ 84.50 ng/ml 与动脉血乳酸 ≤ 7.25 mmol/L 的生存曲线高于血清 NSE >84.50 ng/ml 与动脉血乳酸 >7.25 mmol/L ($\hat{OR}=8.023$)。



附图 NSE 联合血乳酸预测 CRP 后患者预后结局的 ROC 曲线

3 讨论

即使自主循环恢复的 CPR 后患者其复苏后 24 h 内的病死率仍很高, 而存活患者发生不可逆的顽固性脑损伤比例也较高^[4]。因此早期识别 CPR 后预后不良患者, 对及早干预高危因素, 改善早期脑功能及预后意义重大^[5]。既往临床多应用 APACHE II 评分或 GCS 评分对 CPR 患者的脑损伤程度进行评估预测患者预后, 但是此类评分均具有相当主观性, 受到气管插管及镇静药物等因素干扰较多, 因此准确性和特异性均不能满足临床要求^[6]。而脑电图、体感诱发电位、头颅 CT 及 MRI 等影像学检测特异性较差, 难以早期分辨脑损伤病灶的性质及严重程度^[7]。因此临床需要能有效反映脑功能损伤程度以及准确预测短期预后的标记物, 这也成为急诊重症医学的研究热点之一。目前 NSE 和动脉血乳酸被证实和脑功能损伤密切相关, 成为临床最受到关注标记物。

本研究显示, 短期预后不良 CPR 后患者 NSE、动脉血乳酸及 APACHE II 评分高于预后较好的 CPR 后患者, 说明不同预后结局 CPR 患者间 NSE 和动脉血乳酸有差异^[8]。NSE 主要存在于脑神经元和神经内

分泌细胞中^[1]。当脑细胞长时间缺血缺氧导致不可逆性的损伤, NSE 从损伤神经元内漏出, 通过血脑屏障进入到体循环中, 故早期可检测到血清 NSE 水平升高, 且升高幅度较大, 因此 NSE 能早期敏感反映神经元的损伤程度和范围^[7, 9]。国外研究证实, 血清 NSE 水平升高幅度与缺血缺氧后脑损伤程度存在正相关^[10]。同时有研究显示, CPR 后患者的 GCS 评分与血清 NSE 水平呈负相关。血乳酸是机体无氧酵解的产物, 反映细胞能量代谢及重要脏器功能状态情况^[11-12]。临床研究证实, 血乳酸能反映心脏骤停患者病情变化与严重程度, 可作为预测患者短期预后的重要标志物^[13-14]。动脉血乳酸水平越高, 心脏骤停后患者预后越差^[15-17]。而 APACHE II 评分及 GCS 与 GOS 评分也是临床常用于评估和预测病情严重程度及预后的敏感指标, 有研究认为其与患者死亡率存在密切相关性^[18]。本研究显示, OI 与 NT-proBNP 水平在不同预后结局的 CPR 患者间无差异, 提示此两种临床常用的指标对于 CPR 患者预后预测敏感性较差。

由于 GOS 能有效评估 CRP 患者预后结局, 且不同预后结局患者间也存在差异, 因此本研究选择 GOS 评分代表患者短期预后。NSE 和血乳酸指标与 CRP 后患者预后结局关系最为密切, 为进一步分析 NSE 与血乳酸联合检测对 CRP 后患者预后结局判断价值提供前提。国外前瞻性研究显示^[19], CPR 后患者血清 NSE 水平高于 90 ng/ml, 其预后均为死亡或者植物状态, 预测准确性为 100%, 该点与本研究结果也吻合。

综上所述, 血清 NSE 联合血乳酸对 CPR 后患者短期预后结局的预测具有较高的临床应用价值。然而本研究的纳入病例较少, 故仍需要大规模的临床试验来证实。

参考文献:

- [1] ZHANG X H, ZHANG B L, GUO S M, et al. Clinical significance of dynamic measurements of seric TNF- α , HMGB1, and NSE levels and aEEG monitoring in neonatal asphyxia[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2017, 21(19): 4333-4339.
- [2] DEBATY G, BABAZ V, DURAND M, et al. Prognostic factors for extracorporeal cardiopulmonary resuscitation recipients following out-of-hospital refractory cardiac arrest. a systematic review and meta-analysis[J]. Resuscitation, 2017, 112: 1-10.
- [3] De BACKER D P, DONADELLO K. Lactate change after cardiopulmonary resuscitation: everything is in the baseline value[J]. Crit Care Med, 2014, 42(12): e805-e806.
- [4] 关李佳. 心肺复苏后患者血清 NSE 早期水平与 APACHE II 评分

- 的关系研究[J]. 白求恩医学杂志, 2016, 14(3): 313-314.
- [5] RYU J A, CHO Y H, SUNG K, et al. Predictors of neurological outcomes after successful extracorporeal cardiopulmonary resuscitation[J]. *BMC Anesthesiol*, 2015, 15(1): 26.
- [6] FLOERCHINGER B, PHILIPP A, FOLTAN M, et al. Neuron-specific enolase serum levels predict severe neuronal injury after extracorporeal life support in resuscitation[J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2014, 45(3): 496-501.
- [7] ISGRÒ M A, BOTTONI P, SCATENA R. Neuron-specific enolase as a biomarker: biochemical and clinical aspects[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2015, 867(2): 125-143.
- [8] CALDERON L M, GUYETTE F X, DOSHI A A, et al. Combining NSE and S100B with clinical examination findings to predict survival after resuscitation from cardiac arrest[J]. *Resuscitation*, 2014, 85(8): 1025-1029.
- [9] HASSLACHER J, LEHNER G F, HARLER U, et al. Secretoneurin as a marker for hypoxic brain injury after cardiopulmonary resuscitation[J]. *Intensive Care Med*, 2014, 40(10): 1518-1527.
- [10] HAJDUKOVÁ L, SOBEK O, PRCHALOVÁ D, et al. Biomarkers of brain damage: S100B and NSE concentrations in cerebrospinal fluid—a normative study[J]. *Biomed Res Int*, 2015, 2015(4): 379071.
- [11] S TARODUB R, ABELLA B S, GROSSESTREUER A V, et al. Association of serum lactate and survival outcomes in patients undergoing therapeutic hypothermia after cardiac arrest[J]. *Resuscitation*, 2013, 84(8): 1078-1082.
- [12] HAYASHIDA K, SUZUKI M, YONEMOTO N, et al. Early lactate clearance is associated with improved outcomes in patients with postcardiac arrest syndrome: a prospective, multicenter observational study[J]. *Crit Care*, 2017, 45(6): e559-e566.
- [13] DELL'ANNA A M, SANDRONI C, LAMANNA I, et al. Prognostic implications of blood lactate concentrations after cardiac arrest: a retrospective study[J]. *Ann Intensive Care*, 2017, 7(1): 101.
- [14] 李洪祥, 张东, 刘忠民. 心肺复苏后多器官功能障碍患者早期乳酸清除率与预后的相关性[J]. *中华急诊医学杂志*, 2013, 22(8): 842-845.
- [15] RIGAMONTI F, MONTECUCCO F, BOROLI F, et al. The peak of blood lactate during the first 24h predicts mortality in acute coronary syndrome patients under extracorporeal membrane oxygenation[J]. *Int J Cardiol*, 2016, 221(7): 741-745.
- [16] HAAS S A, LANGE T, SAUGEL B, et al. Severe hyperlactatemia, lactate clearance and mortality in unselected critically ill patients[J]. *Intensive Care Med*, 2016, 42(2): 202-210.
- [17] WANG C H, HUANG C H, CHANG W T, et al. Monitoring of serum lactate level during cardiopulmonary resuscitation in adult in-hospital cardiac arrest[J]. *Crit Care*, 2015, 19(11): 344.
- [18] SUETRONG B, WALLEY K R. Lactic acidosis in sepsis: it's not all anaerobic: implications for diagnosis and management[J]. *Chest*, 2016, 149(1): 252-261.
- [19] ZHAO H, CHEN Y, JIN Y. The effect of therapeutic hypothermia after cardiopulmonary resuscitation on ICAM-1 and NSE levels in sudden cardiac arrest rabbits[J]. *Int J Neurosci*, 2015, 125(7): 540-546.

(唐勇 编辑)