

· 临床研究 ·

急性神经重症患者7天内进展为脑死亡的预测评分

徐桂兴¹ 刘华² 于萍¹ 郑东华³

【摘要】 目的 构建急性神经重症患者在7 d内进展为脑死亡的预测评分,为此类患者的临床决策(姑息治疗或器官捐献)提供指导。方法 前瞻性纳入中山大学附属第一医院神经外科和重症医学科自2017年5月至2019年4月收治的急性神经重症患者,动态记录评估患者脑损伤的相关参数,依据入院时间将患者分为2组,训练集(2017年5月至2018年4月)和验证集(2018年5月至2019年4月)。在训练集中,以严重脑损伤(GCS<8分)发生后7 d,作为分组因素;通过单因素和多因素分析组间差异,筛选与急性神经重症患者在7 d内进展为脑死亡的相关因素,并进行Cox回归统计分析,构建曲线下面积(AUC);构建神经学预测评分,并在验证集中验证评分效能。结果纳入研究的患者231例,其中139例进入训练集,92例进入验证集。在训练集中,经单因素和多因素分析显示:气管插管行机械通气(OR=4.87,95%CI:1.36~17.35)、对光反射消失(OR=4.86,95%CI:1.75~33.92)、咳嗽反射消失(OR=4.43,95%CI:1.97~20.21)和中线结构移位≥5 mm(OR=3.82,95%CI:1.05~12.32)是患者7 d内进展为脑死亡独立危险因素。在验证集中,结果一致。基于相关因素构建的预测评分,其对于7 d内进展为脑死亡预测的AUC值为0.84。进一步对评分进行分层,其中4~6分对7 d内进展为脑死亡的阳性预测率为85.7%,而0~3分对7 d内不进展为脑死亡的阴性预测率为74.3%。结论 基于脑损伤评估参数构建的神经学评分,可预测急性神经重症患者进展为脑死亡的时间,结果有待外部数据验证。

【关键词】 脑损伤; 神经重症; 脑死亡; 预测

Predictive score for progression to brain death within 7 d in acute neurocritical patients Xu Guixing¹, Liu Hua², Yu Ping¹, Zheng Donghua³. ¹Department of Neurosurgery, the First Affiliated Hospital of Sun Yat-Sen University, Guangzhou 510080, China; ²Department of Pediatric, the First Affiliated Hospital of Sun Yat-Sen University, Guangzhou 510080, China; ³Department of Critical Medicine, the First Affiliated Hospital of Sun Yat-Sen University, Guangzhou 510080, China

Corresponding author: Zheng Donghua, Email: xguix2009@163.com

【Abstract】 **Objective** To build a predictive score of progression to brain death within 7 d in acute neurocritical patients, which was used to guide clinical decision-making (palliative treatment or organ donation) of such patients. **Methods** From May 2017 to April 2019, acute neurocritical patient admitted in the Department of Neurosurgery and Critical Medicine of the First Affiliated Hospital of Sun Yat-Sen University were prospectively enrolled, the related factor of brain injury in those patients were dynamically record. According to the time of admission, the patients were divided into two parts: training set (from May 2017 to April 2018) and validation set (from May 2018 to April 2019). In the training set, 7 d after the occurrence of severe brain injury (GCS<8) was taken as the grouping factor, the univariate and multivariate analysis were used to screen the factors related to the progression to brain death within 7 d, and the Cox regression was used to build area under curve (AUC) curve; a neurology predictive score was built, and its performance was tested in the validation set. **Results** Two hundred and thirty-one patients were included in the study, 139 patients entered the training set and 92 entered the

validation set. In the training set, the univariate and multivariate analysis showed: mechanical ventilation with endotracheal intubation (OR=4.87, 95%CI: 1.36-17.35), light reflex absence (OR=4.86, 95%CI: 1.75-33.92), cough reflex absence (OR=4.43, 95%CI: 1.97-20.21) and midline shift ≥ 5 mm (OR=3.82, 95%CI: 1.05-12.32) were related with progression to brain death within 7 d. In the validation set, the results are consistent with the training set. A score was built based on those related factors, and the AUC of score was 0.84. Further grading of score, the positive predictive rate (progressing to brain death within 7 d) of 4-6 points was 85.7%, while the negative predictive rate (not progressing to brain death) of 0-3 points was 74.3%. **Conclusion** The neurological score based on brain injury assessment can predict the progression to brain death in acute neurocritical patients, but the results need further external validation.

[Key words] Brain injury; Neurocritical; Brain death; Prediction

目前中国已颁布“脑死亡判定标准与操作规范”,并在部分临床实践中应用^[1,2]。相关研究显示,急性神经重症患者(GCS<8 分且持续时间<72 h)易进展为脑死亡,因此脑死亡发生的预测对于此类患者临床决策的制定尤为重要^[3,5]。中国脑死亡判定指南仅是对脑死亡做事实判定,对其发生不具备预测性。国外少量文献报道神经重症患者进展为脑死亡的预测,但仅是从神经学体检参数,如角膜反射、瞳孔对光反射等,预测准确性不高^[3,4]。国内关于脑死亡预测的报道较少。中山大学附属第一医院自 2015 年开始实施脑死亡判定,在神经学体检参数的基础上引入神经影像学参数和自主呼吸评估,初步构建针对急性神经重症患者进展为脑死亡的预测评分,现报道如下。

资料与方法

一、研究对象

前瞻性收集中山大学附属第一医院神经外科和重症医学科自 2017 年 5 月至 2019 年 4 月收治的急性神经重症患者的相关临床资料。按照入院时间顺序,将纳入患者分为 2 组,训练集(2017 年 5 月至 2018 年 4 月)和验证集(2018 年 5 月至 2019 年 4 月)。

二、纳入与排除标准

纳入标准:(1)年龄>1 岁;(2)急性神经重症患者:GCS<8 分且持续时间<72 h^[3,4];(3)严重脑损伤明确:头颅 CT 或 MRI 证实;(4)病程<2 周。排除标准:(1)严重脑损伤发生时间不明确者;(2)神经影像资料缺失者或失访者;(3)因无法完成自主呼吸激发试验,无法判定为脑死亡者;(4)存在身体其他部位损伤或严重基础病者。

三、研究方法

动态记录患者的生命体征、神经系统体检、实验室检验和影像学检查等相关参数,直至患者达到脑

死亡判定标准。依照“脑死亡判定标准与操作规范”和便于脑死亡概念普及的原则,本中心首选脑电和脑血流评估作为确认检查方式,对存在脑死亡判定限制因素(如去骨瓣减压)的患者,进一步行正中神经诱发电位检查,以确保脑死亡判定的准确性。

依据 GCS 评分表,对纳入患者每日进行 2 次评分(每 12 h 一次),并同步记录患者该时段的检验和检查数据。检验数据来自于日常的血常规、急诊生化、血气分析和肝肾功能等,标本的获取和检验遵循医院流程;检查数据来自于患者救治过程中的头颅 CT 或 MRI 检查。当 GCS 评分为 3 分时,启动脑死亡评估的确认检查(脑电、脑血流和诱发电位)和自主呼吸激发试验(自主呼吸状况评估),并继续记录患者的检验和检查结果,直到脑死亡判定完成。

依据国外相关研究^[3,4]和本中心先期研究^[5,6],训练集主要纳入神经体检、神经影像和自主呼吸评估三方因素,分析与急性神经重症患者 7 d 内进展为脑死亡的相关因素,并构建神经学预测评分,在验证集中验证评分效能。

四、严重脑损伤观察的时间起点和诊断方式

观察时间起点:以 GCS 开始<8 分作为严重脑损伤开始发生的起点。诊断方式:以 GCS<8 分时或前后 48 h 内的头颅 CT 或 MRI 来评估脑损伤类型和程度。

五、观察指标及评分标准

神经体检指标:角膜反射、对光反射、头眼反射、前庭眼反射、咳嗽反射;反射存在评 0 分,消失评 1 分。影像评估指标:环池外形、中线移位、脑室外形、漩涡征和脑室内出血;形态正常评 0 分,形态异常依据其程度评 1~2 分。自主呼吸评估指标:自主呼吸平稳,评 0 分;自主呼吸异常,评 1 分;血氧>95%,气管插管行机械通气,评 2 分。

六、统计学分析

采用 SPSS23.0 软件进行统计学分析,在训练集

中,依据分组因素,通过单因素和多因素分析组间差异,筛选与患者7 d内进展为脑死亡相关的因素,并构建评分;在验证集中对评分效能进行验证。最终进行Cox回归统计分析,构建曲线下面积(area under curve,AUC)曲线。以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

结 果

一、一般资料

依据纳入与排除标准,最终入组231例患者,其中男性163例,女性68例;年龄范围2~65岁,年龄(45.21 ± 17.63)岁;其中创伤性颅脑损伤116例、自发性脑出血94例、脑积水8例和颅内肿瘤13例。高血压者64例,糖尿病者18例,甲亢者2例。患者的年龄、性别、诊断和基础疾病与7 d内进展为脑死亡无相关性($P>0.05$)(表1)。

表1 纳入研究患者的一般资料

| 因素 | 资料 | 7 d 内进展为脑死亡的 OR(95%CI) | P 值 |
|---------|-------------|---------------------------|-------|
| 年龄(岁) | 45.21±17.63 | 0.99(0.98~1.01) | 0.548 |
| 性别(男) | 163(70.6%) | 0.67(0.28~1.59) | 0.362 |
| 诊断 | | | |
| 创伤性颅脑外伤 | 116(50.2%) | 1.24(0.46~3.39) | 0.668 |
| 自发性脑出血 | 94(40.69%) | 1.01(0.99~1.02) | 0.882 |
| 脑积水 | 8(3.46%) | 2.25(0.25~20.28) | 0.473 |
| 颅内肿瘤 | 13(5.63%) | 2.55(0.23~21.18) | 0.506 |
| 基础疾病 | | | |
| 高血压 | 64(24.7%) | 1.53(0.28~10.31) | 0.742 |
| 糖尿病 | 18(7.8%) | 2.41(0.33~18.23) | 0.676 |
| 甲亢 | 2(0.9%) | 0.87(0.25~12.56) | 0.465 |

二、7 d 内进展为脑死亡的单因素分析

单因素分析显示,自主呼吸异常、对光反射消失、咳嗽反射消失、瞳孔不等大或散大、角膜反射消失、疼痛反应消失、环池变窄或消失和中线结构与急性神经重症患者7 d内进展为脑死亡相关,脑室内出血、漩涡征与急性神经重症患者7 d内进展为脑死亡不相关(表2)。

表2 急性神经重症患者7 d 内进展为脑死亡影响因素的单因素分析[例(%)]

| 预测因素 | 7 d 进展为 脑死亡 | OR(95%CI) | P 值 |
|---------------|----------------|------------------|-------|
| 自主呼吸 | | | |
| 自主呼吸异常但血氧>95% | 17(12.23) | 3.89(1.73~24.34) | 0.031 |
| 气管插管行机械通气 | 93(66.91) | 4.33(1.26~23.18) | 0.005 |
| 对光反射消失 | 118(84.89) | 6.86(1.65~29.52) | 0.011 |
| 咳嗽反射消失 | 111(79.86) | 5.18(1.35~20.21) | 0.005 |
| 瞳孔不等大或散大 | 122(87.77) | 6.08(1.62~15.94) | 0.014 |
| 角膜反射消失 | 123(88.49) | 6.19(0.68~13.76) | 0.009 |
| 疼痛反应消失 | 128(92.09) | 6.31(0.97~11.05) | 0.006 |
| 环池变窄或消失 | 126(90.65) | 6.02(1.52~20.77) | 0.007 |
| 脑室内出血 | 15(10.79) | 1.77(1.24~5.49) | 0.563 |
| 旋涡征 | 12(8.63) | 1.19(0.46~3.02) | 0.723 |
| 中线结构 | | | |
| 移位<5 mm | 69(49.64) | 4.22(1.45~12.32) | 0.019 |
| 移位≥5 mm | 62(44.60) | 4.89(1.71~14.34) | 0.008 |

三、7 d 内进展为脑死亡的多因素分析

训练集多因素分析显示,气管插管行机械通气、对光反射消失、咳嗽反射消失和中线结构移位≥5 mm是患者7 d内进展为脑死亡的危险因素,且验证集结果与训练集结果一致(表3)。基于影响因素

表3 急性神经重症患者7 d 内进展为脑死亡影响因素的多因素分析[例(%)]

| 预测因素 | 训练集(n=139) | | | 验证集(n=92) | | |
|-------------|------------|------------------|-------|------------|------------------|-------|
| | 7 d 进展为脑死亡 | OR(95%CI) | P 值 | 7 d 进展为脑死亡 | OR(95%CI) | P 值 |
| 气管插管行机械通气 | 93(66.91) | 4.87(1.36~17.35) | 0.015 | 60(65.22) | 4.13(1.51~17.34) | 0.022 |
| 对光反射消失 | 118(84.89) | 4.86(1.75~33.92) | 0.016 | 80(86.96) | 4.93(1.53~33.52) | 0.012 |
| 瞳孔不等大或散大 | 122(87.77) | 0.97(0.56~11.78) | 0.092 | 79(85.87) | 0.86(0.46~12.72) | 0.071 |
| 角膜反射消失 | 123(88.49) | 0.95(0.53~12.69) | 0.067 | 81(88.04) | 0.81(0.39~11.43) | 0.058 |
| 疼痛反应消失 | 128(92.09) | 0.84(0.49~12.81) | 0.069 | 83(90.22) | 0.73(0.35~18.81) | 0.069 |
| 环池变窄或消失 | 126(90.65) | 0.85(0.47~16.53) | 0.059 | 85(92.39) | 0.91(0.47~18.35) | 0.056 |
| 咳嗽反射消失 | 111(79.86) | 4.43(1.97~20.21) | 0.024 | 70(76.09) | 4.48(1.48~20.65) | 0.020 |
| 中线结构移位≥5 mm | 62(44.60) | 3.82(1.05~12.32) | 0.030 | 38(41.30) | 3.42(1.02~12.52) | 0.031 |

构建的预测评分(表4),其对于7 d内进展为脑死亡预测的AUC值为0.84(图1)。进一步对构建的预测评分予以分层,分别对每例患者的各项参数进行评分并求和。评分为4~6分的患者126例,108例在7 d内进展为脑死亡,则4~6分对7 d内进展为脑死亡的阳性预测率为85.7%;评分为0~3分的患者105例,78例在7 d内未进展为脑死亡,则0~3分对7 d内不进展为脑死亡的阴性预测率为74.3%。

表4 神经学预测评分

| 参数 | 分级 | 评分 |
|------|---------------|----|
| 自主呼吸 | 自主呼吸平稳 | 0 |
| | 自主呼吸异常但血氧>95% | 1 |
| | 气管插管行机械通气 | 2 |
| 对光反射 | 存在 | 0 |
| | 消失 | 1 |
| 咳嗽反射 | 存在 | 0 |
| | 消失 | 1 |
| 中线结构 | 无移位 | 0 |
| | 移位<5 mm | 1 |
| | 移位≥5 mm | 2 |

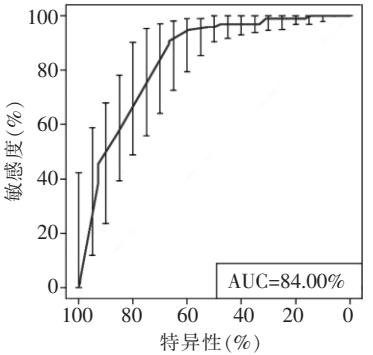


图1 基于脑损伤评估参数构建的神经学评分的曲线下面积

讨 论

急性神经重症患者,病情重且进展迅速,如不及时、准确地进行脑损伤程度判定和救治,易进展为脑死亡^[3,4]。由于结构和功能不同,脑不同部位对缺血缺氧的耐受能力不同,因此,“脑死亡”是一个沿着“时间轴”逐步发生的过程,这就是可预测脑死亡发生的理论基础,而脑死亡发生的预测建立在脑损伤评估基础之上^[7-10]。基于此,本研究构建了包含神经学体检、神经影像和自主呼吸三类参数的脑死亡发生预测评分。

近二十多年来,神经学体检一直是神经重症患者继发性脑损伤的重要监测手段^[8]。颅内压(intracranial

pressure, ICP)增高导致脑干受压引起的瞳孔对光反射异常和自主呼吸异常,是病情恶化的早期临床表现^[11]。既往研究显示脑损伤患者继发的神经系统异常与预后显著相关,其中单侧瞳孔对光反射消失的死亡率为30%~50%,双侧瞳孔对光反射消失的死亡率超过90%^[3]。本研究结果显示双侧瞳孔对光反射消失与7 d内进展为脑死亡相关,与其相似。咳嗽反射中枢位于脑干的孤束核内及其周围,毗邻呼吸中枢^[12]。研究表明,咳嗽和呼吸具有相同的运动神经元,说明咳嗽反射与自主呼吸在解剖结构上关系密切^[13]。Sharshar等^[14]针对72例神经重症患者的研究表明早期评估脑干反射有助于脑死亡发生的预测,并显示咳嗽反射消失与自主呼吸停止具有一致性。本研究结果显示咳嗽反射消失和自主呼吸异常与7 d内进展为脑死亡相关,与上述结果相似。多因素分析显示,气管插管行机械通气、对光反射消失、咳嗽反射消失是患者7 d内进展为脑死亡的独立危险因素。基于此,本文引入针对性的自主呼吸和脑干功能评估参数用于脑死亡发生预测,初步研究显示瞳孔对光反射消失、咳嗽反射消失和自主呼吸异常对脑死亡的发生具有预测性。

镇静剂和神经-肌肉阻滞剂的使用,会降低神经学体检和自主呼吸评估的准确性,因此本研究引入神经影像学评估。目前,基于头颅CT构建的评估系统,如Marshall分类系统和Rotterdam评分系统,是利用与ICP增高相关的客观指标,如环池状态、中线结构和脑室内出血等,提供更客观的预后评估指标^[15,16]。环池位于在中脑外侧连接四叠体池和脚间池,是脑脊液循环的必经之路。Servadei等^[17]研究证实神经重症患者因环池变窄或消失,引起脑脊液循环障碍,导致ICP持续增高,直接影响患者预后。在本研究中,90.7%患者存在环池变窄或消失,未体现出对于早期预测脑死亡的意义。脑中线部位分布着许多重要的结构(如脑干、丘脑等),发挥着重要的功能。中线移位是神经重症患者常见的影像学表现。Quattrocchi等^[18]针对75例神经重症患者的研究显示中线移位程度可作为脑损伤预后的有效指标。相关研究进一步显示,中线移位≥4 mm可预测患者预后不良,而中线移位≥5 mm可预测神经重症患者死亡^[19]。本研究显示,中线移位与神经重症患者在7 d内进展为脑死亡相关,且中线移位≥5 mm是患者7 d内进展为脑死亡的独立危险因素,与上述结果一致。

本研究尚存在不足之处,尽管制定了纳入与排除标准,但由于本文为单中心研究,不可避免地存在

患者选择上的偏倚，而且排除了患者严重的基础疾病和身体其他部位损伤，会影响预测评分的适用性。

综上所述，在神经学体检、自主呼吸和神经影像用于脑损伤程度评估的基础上，本研究进一步将其应用于脑死亡发生的预测，初步构建的神经学预测评分，可为急性神经重症患者的临床决策提供指导。

参 考 文 献

- [1] 国家卫生健康委员会脑损伤质控评价中心. 中国儿童脑死亡判定标准与操作规范[J]. 中华儿科杂志, 2019, 57(5): 331-335.
- [2] 国家卫生健康委员会脑损伤质控评价中心, 中华医学会神经病学分会神经重症协作组, 中国医师协会神经内科医师分会神经重症专业委员会. 中国成人脑死亡判定标准与操作规范(第二版)[J]. 中华医学杂志, 2019, 99(17): 1288-1292.
- [3] Firsching R. Coma after acute head injury[J]. Dtsch Arztebl Int, 2017, 114(18): 313-320.
- [4] Nyam TE, Ao KH, Hung SY, et al. Four score predicts early outcome in patients after traumatic brain injury[J]. Neurocrit Care, 2017, 26(2): 225-231.
- [5] Xu G, Guo Z, Liang W, et al. Prediction of potential for organ donation after circulatory death in neurocritical patients [J]. J Heart Lung Transplant, 2018, 37(3): 358-364.
- [6] He X, Xu G, Liang W, et al. Nomogram for predicting time to death after withdrawal of life-sustaining treatment in patients with devastating neurological injury[J]. Am J Transplant, 2015, 15(8): 2136-2142.
- [7] Roth C, Ferbert A. Subarachnoid hemorrhage and isolated brainstem death[J]. Fortschr Neurol Psychiatr, 2016, 84(6): 377-384.
- [8] Peacock SH, Tomlinson AD. Multimodal neuromonitoring in neurocritical care[J]. AACN Adv Crit Care, 2018, 29(2): 183-194.
- [9] Honeybul S, Ho KM, Lind CR, et al. Validation of the crash model in the prediction of 18-month mortality and unfavorable outcome in severe traumatic brain injury requiring decompressive craniectomy[J]. J Neurosurg, 2014, 120(5): 1131-1137.
- [10] Talari HR, Fakharian E, Mousavi N, et al. The rotterdam scoring system can be used as an independent factor for predicting traumatic brain injury outcomes[J]. World Neurosurg, 2016, 87: 195-199.
- [11] Prasad GL. Intracranial pressure monitoring in traumatic brain injury[J]. World Neurosurg, 2017, 100: 702-703.
- [12] Haji A, Kimura S, Ohi Y. A model of the central regulatory system for cough reflex[J]. Biol Pharm Bull, 2013, 36(4): 501-508.
- [13] Bolser DC, Poliacek I, Jakus J, et al. Neurogenesis of cough, other airway defensive behaviors and breathing: a holarchical system[J]. Respir Physiol Neurobiol, 2006, 152(3): 255-265.
- [14] Sharshar T, Porcher R, Siami S, et al. Brainstem responses can predict death and delirium in sedated patients in intensive care unit[J]. Crit Care Med, 2011, 39(8): 1960-1967.
- [15] Maas AI, Hukkelhoven CW, Marshall LF, et al. Prediction of outcome in traumatic brain injury with computed tomographic characteristics: a comparison between the computed tomographic classification and combinations of computed tomographic predictors[J]. Neurosurgery, 2005, 57(6): 1173-1182; discussion 1173-1182.
- [16] Huang YH, Deng YH, Lee TC, et al. Rotterdam computed tomography score as a prognosticator in head-injured patients undergoing decompressive craniectomy[J]. Neurosurgery, 2012, 71(1): 80-85.
- [17] Servadei F, Nasi MT, Giuliani G, et al. Ct prognostic factors in acute subdural haematomas: the value of the 'worst' CT scan[J]. Br J Neurosurg, 2000, 14(2): 110-116.
- [18] Quattrocchi KB, Prasad P, Willits NH, et al. Quantification of midline shift as a predictor of poor outcome following head injury [J]. Surg Neurol, 1991, 35(3): 183-188.
- [19] Yang WS, Li Q, Li R, et al. Defining the optimal midline shift threshold to predict poor outcome in patients with supratentorial spontaneous intracerebral hemorrhage [J]. Neurocrit Care, 2018, 28(3): 314-321.

(收稿日期:2020-01-16)

(本文编辑:闫晋利)

徐桂兴, 刘华, 于萍, 等. 急性神经重症患者 7 天内进展为脑死亡的预测评分[J/CD]. 中华神经创伤外科电子杂志, 2020, 6(2): 081-085.