

## 由缺血缺氧性脑病导致的意识障碍患者意识恢复的相关因素分析

吕威<sup>1,2</sup>, 虞容豪<sup>2</sup>, 何艳斌<sup>3</sup>, 陈炎<sup>2</sup>, 倪啸晓<sup>2</sup>, 郭叶群<sup>2</sup>, 林清<sup>4</sup>, 章洁纯<sup>5</sup>, 谢秋幼<sup>2</sup>

1. 南方医科大学第一临床医学院, 广东省广州市 510515
2. 南部战区总医院神经医学专科医院神经康复一科, 广东省广州市 510010
3. 广东省工伤康复医院, 广东省广州市 510440
4. 中山大学医学院, 广东省广州市 510080
5. 深圳市龙岗中心医院, 广东省深圳市 518116

**摘要:**目的 探讨由缺血缺氧性脑病导致的意识障碍患者的临床特点及影响意识恢复的相关因素。方法 回顾性分析2013年10月至2018年10月在南部战区总医院神经康复一科住院的46例由缺血缺氧性脑病导致慢性意识障碍患者的临床资料,采用二元logistic回归方法对可能影响意识恢复的相关因素进行分析。结果 单因素分析显示植物状态持续时间( $P < 0.001$ )、发病至神经康复时间( $P = 0.001$ )、(CRS-R)评分( $P = 0.016$ )、性别( $P = 0.034$ )、阵发性交感神经过度兴奋( $P = 0.016$ )、体感诱发电位( $P = 0.002$ )和脑电图( $P = 0.003$ )与意识恢复相关,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。logistic回归分析显示,植物状态持续时间( $OR = 1.077$ , 95%  $CI: 1.009 \sim 1.148$ ,  $P = 0.025$ )、阵发性交感神经过度兴奋( $OR = 15.511$ , 95%  $CI: 1.210 \sim 198.833$ ,  $P = 0.035$ )是意识恢复的独立影响因素。结论 植物状态持续时间过长、阵发性交感神经过度兴奋的出现是影响缺血缺氧性脑病慢性意识障碍患者意识恢复的临床指标。

**关键词:**缺血缺氧性脑病;意识障碍;预后;相关因素

DOI: 10.16636/j.cnki.jinn.2019.04.001

## Influencing factors for recovery of consciousness in patients with disturbance of consciousness caused by hypoxic-ischemic encephalopathy

Lü Wei, YU Rong-Hao, HE Yan-Bin, CHEN Yan, NI Xiao-Xiao, GUO Ye-Qun, LIN Qing, ZHANG Jie-Chun, XIE Qiu-You. The First School of Clinical Medicine, Southern Medical University, Guangzhou 510515, China

Corresponding author: XIE Qiu-You, E-mail: xqy7180@163.com

**Abstract: Objective** To investigate the clinical features of patients with disturbance of consciousness caused by hypoxic-ischemic encephalopathy and the influencing factors for recovery of consciousness. **Methods** A retrospective analysis was performed for the clinical data of 46 patients with chronic disturbance of consciousness caused by hypoxic-ischemic encephalopathy who were admitted to First Department of Neurological Rehabilitation in General Hospital of Southern Theatre Command from October 2013 to October 2018. A binary logistic regression analysis was used to investigate the influencing factors for recovery of consciousness. **Results** The univariate analysis showed that duration of vegetative state ( $P < 0.001$ ), time from onset to neurological rehabilitation ( $P = 0.001$ ), coma recovery scale revised (CRS-R) score ( $P = 0.016$ ), sex ( $P = 0.034$ ), paroxysmal sympathetic hyperactivity ( $P = 0.016$ ), somatosensory evoked potential ( $P = 0.002$ ), and electroencephalography findings ( $P = 0.003$ ) were associated with recovery of consciousness. The logistic regression analysis showed that duration of vegetative state (odds ratio [OR] = 1.077, 95% confidence interval [CI]: 1.009 - 1.148,  $P = 0.025$ ) and paroxysmal sympathetic hyperactivity ( $OR = 15.511$ , 95%  $CI: 1.210 - 198.833$ ,  $P = 0.035$ ) were independent influencing factors for recovery of consciousness. **Conclusions** A long duration of vegetative state and paroxysmal sympathetic hy-

基金项目:广东省自然科学基金项目(2015A030313609);广州市科技计划项目(201508020253)

收稿日期:2018-12-25;修回日期:2019-07-23

作者简介:吕威(1993-),男,在读硕士研究生,主要从事意识障碍的临床研究。

通信作者:谢秋幼(1971-),男,博士,副主任医师,硕士生导师,主要从事意识障碍的病理机制研究。E-mail:xqy7180@163.com。

peractivity are clinical factors that affect the recovery of consciousness in patients with chronic disturbance of consciousness caused by hypoxic-ischemic encephalopathy.

**Key words:** hypoxic-ischemic encephalopathy; disturbance of consciousness; prognosis; influencing factor

缺氧缺血性脑病(hypoxic ischemic encephalopathy, HIE)是心肺复苏抢救成功后患者出现的最严重并发症之一,大脑缺氧5 min后将会受到不可逆的损害,其中主要表现是意识障碍(disturbance of consciousness, DOC)<sup>[1]</sup>,部分患者发展成为持续性植物状态,给社会及家庭带来极大的经济和精神负担。预后判断及促醒治疗对于临床医生而言是一项十分重要而又困难的工作。但是,目前尚缺乏对影响缺血缺氧性脑病DOC患者意识恢复相关因素的研究,本文对近5年来在我院就诊的46例心肺复苏后缺血缺氧性脑病DOC患者进行临床资料分析,探寻影响意识恢复的因素,旨在为该类患者的预后评估提供一定的依据。

## 1 对象和方法

### 1.1 研究对象

回顾性分析2013年10月至2018年10月就诊于南部战区总医院神经医学专科医院神经康复一科的由缺血缺氧性脑病导致的意识障碍病人,共有46人被纳入研究,均是心脏骤停心肺复苏后幸存者。所有病例分为意识恢复组(15人,占比32.6%)及意识未恢复组(31人,占比67.4%)。意识恢复与否根据出院时昏迷恢复量表(coma recovery scale revised, CRS-R)评分判定<sup>[2]</sup>,当运动为6分或交流为2分,即患者出现功能性交流或运用时,则可认为患者已脱离微意识状态,意识恢复。

入选标准:①经修改版CRS-R诊断为植物状态(vegetative state, VS)或微意识状态(minimally conscious state, MCS);②大脑缺血缺氧后意识障碍病程大于28 d,且小于180 d;③符合成人HIE诊断标准<sup>[1]</sup>;④生命体征稳定,自主循环正常。

排除标准:①意识障碍继发于外伤、血管性、肿瘤性、代谢性及炎症性疾病;②病历资料不全。

### 1.2 研究方法

回顾性分析所有患者的一般资料,结合既往研究及我院病历系统登记资料,研究的影响因素分为:①一般因素,包括年龄、性别、吸烟史、酗酒史、ICU监护时间、植物状态持续时间、发病至神经康复时间;②既往病史及并发症,包括高血压、冠心

病、糖尿病、脑卒中病史,感染、肌张力亢进、继发性癫痫、阵发性交感神经过度兴奋(paroxysmal sympathetic hyperactivity, PSH);③临床常规生化及神经电生理指标,包括白细胞、血红蛋白、血小板、肌酐、谷丙转氨酶、白蛋白以及体感诱发电位、脑电图。其中临床常规生化指标按照各参考值范围分为正常与异常,体感诱发电位按照Judson分级标准分级<sup>[3]</sup>(I、II级为结果较好等级,III级为结果较差等级),脑电图按照Lavizzari分级标准分级<sup>[4]</sup>(I、II级为结果较好等级,III、IV、V级为结果较差等级)。

### 1.3 统计学分析

所有数据均用SPSS 20.0统计软件进行分析。连续性资料用均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,分类资料用频数(百分比)表示。首先对影响预后的因子进行单因素分析,连续性资料采用两独立样本 $t$ 检验,分类资料采用 $\chi^2$ 检验或Fisher确切概率法。再将筛选出的影响因子采用二分类logistic回归方法进行分析。两组间比较以双侧 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组的单因素分析比较

单因素分析显示,尽管意识恢复组在ICU监护时间较意识未恢复组短,意识恢复组的发病前慢性病患率、临床并发症出现率及生化检验指标异常率较意识未恢复组低,但这两组数据在统计学上无显著性差异。相反,意识恢复组植物状态持续时间( $42.3 \pm 15.3$ )d明显短于意识未恢复组( $121.0 \pm 62.8$ )d,差异有统计学意义( $P < 0.001$ )。意识未恢复组发病至神经康复时间( $47.4 \pm 36.1$ )d明显晚于意识恢复组( $26.3 \pm 15.8$ )d,差异有统计学意义( $P = 0.001$ )。意识恢复组入院时CRS-R评分( $6.3 \pm 2.0$ )分高于意识未恢复组( $5.3 \pm 1.3$ )分,差异有统计学意义( $P = 0.016$ )。另外,两组患者在性别( $P = 0.034$ )、PSH出现与否( $P = 0.016$ )、SEP分级( $P = 0.002$ )、EEG分级( $P = 0.003$ )的频率分布方面差异亦有统计学意义。见表1。

表1 缺血缺氧后意识恢复组与意识未恢复组各因素的比较 [n(%); $\bar{x} \pm s$ ]

变量	意识恢复组(n=15)	意识未恢复组(n=31)	$t/\chi^2$	P
年龄(岁)	35.4 ± 15.5	39.0 ± 14.7	-0.941	0.350
植物状态持续时间(d)	42.3 ± 15.3	121.0 ± 62.8	-8.238	0.000
发病至神经康复时间(d)	26.3 ± 15.8	47.4 ± 36.1	-3.423	0.001
ICU监护时间(d)	25.5 ± 9.4	30.1 ± 15.3	-1.563	0.123
入院CRS-R评分(分)	6.3 ± 2.0	5.3 ± 1.3	2.459	0.016
GCS评分	6.6 ± 1.5	6.9 ± 1.4	-0.948	0.346
性别(男)	13(86.7)	17(54.8)	4.514	0.034
吸烟史	4(26.7)	9(29.0)	0.000	1.000
酗酒史	2(13.3)	1(3.2)	-	0.244
高血压病史	2(13.3)	4(12.9)	0.000	1.000
糖尿病史	1(6.7)	3(9.7)	0.000	1.000
卒中史	1(6.7)	2(6.5)	-	1.000
冠心病史	1(6.7)	6(19.4)	0.470	0.493
癫痫	3(20.0)	10(32.3)	0.267	0.606
PSH	11(73.3)	11(35.5)	5.804	0.016
感染	7(46.7)	14(45.2)	0.009	0.923
肌张力亢进	7(46.7)	18(58.1)	0.529	0.467
白细胞	10(66.7)	15(48.4)	1.361	0.243
血红蛋白	10(66.7)	17(54.8)	0.583	0.445
血小板	9(60.0)	17(54.8)	0.110	0.741
肌酐	7(46.7)	20(64.5)	1.328	0.249
白蛋白	7(46.7)	21(67.7)	1.885	0.170
谷丙转氨酶	10(66.7)	13(41.9)	2.473	0.116
SEP	3(20.0)	21(67.7)	9.234	0.002
EEG	6(40.0)	27(87.1)	8.858	0.003

2.2 多因素 logistic 回归分析比较

以植物状态持续时间、发病至神经康复时间、入院时 CRS-R 评分、性别、PSH、SEP 和 EEG 作为自变量,以意识恢复与否为因变量进行 logistic 回归分析。logistic 回归结果显示:植物状态持续时间

(OR = 1.077, P = 0.025)、PSH (OR = 15.511, P = 0.035) 与患者的意识恢复存在相关性,差异具有统计学意义 (P < 0.05)。其中通过对比 OR 值发现,PSH 与意识恢复与否的相关性最强。见表 2。

表2 多因素 logistic 回归分析结果

变量	B	S $\bar{x}$	Wald	P	OR	95% CI
植物状态持续时间	0.074	0.033	5.027	0.025	1.077	1.009 ~ 1.148
发病至神经康复时间	0.062	0.040	3.504	0.121	1.064	0.984 ~ 1.151
PSH	2.742	1.302	4.437	0.035	15.511	1.210 ~ 198.833
SEP	1.552	1.131	1.883	0.170	4.719	0.514 ~ 43.295
EEG	0.266	1.466	0.033	0.856	1.305	0.074 ~ 23.078
性别(男)	-4.227	2.258	3.504	0.061	0.015	0.000 ~ 1.220
入院 CRS-R 评分	-2.272	0.556	0.239	0.625	0.762	0.256 ~ 2.266

2.3 logistic 回归模型检验结果

用该模型判断该研究中意识恢复结局较好的灵敏度为 87.0%, 特异度为 93.8%, 准确率为 91.5%。该 logistic 回归模型 Hosmer-Lemeshow 检验  $\chi^2$  值为 2.133 (P = 0.952), 似然比检验  $\chi^2$  值为 61.457 (P < 0.0001), 说明该模型拟合效果较好。

3 讨论

心肺复苏成功后幸存下来的患者,由于大脑的自主调节功能缺失,大脑功能受到严重损害,部分存在明显意识障碍。以往对 DOC 的预后判断主要采用行为学量表的评估,主观性强,误诊率高达 40%<sup>[5]</sup>,因此,对意识水平评估、预后判断及治疗决策成为医疗工作者的难题。虽然目前对缺血缺

氧性脑病及促醒治疗手段众多,包括亚低温、高压氧、神经电刺激、综合感觉刺激、物理康复及神经保护药物等<sup>[6,7]</sup>,但预后并不十分理想。因此,本研究对心肺复苏后缺血缺氧性脑病慢性意识障碍患者进行多因素评估,探讨影响意识恢复的相关因素,对早期治疗决策、预后判断具有十分重要的意义。

本研究结合我院实际,收集了前人已报道<sup>[8,9]</sup>的对缺血缺氧性脑病预后有影响的因素,同时加入植物状态持续时间、临床并发症、发病前生活习惯、既往慢性病史、临床常规生化指标等可能影响意识预后的因素。单因素分析结果发现植物状态持续时间、入院时 CRS-R 评分、PSH、SEP 和 EEG 与意识恢复结局显著相关,与前人的研究<sup>[10,11]</sup>基本一致。本研究发现男性患者意识恢复结局相对较好,但既往研究<sup>[10,11]</sup>尚未发现性别影响 DOC 患者预后,可能与样本量及病因不同有关,本研究仅关注心肺复苏后的缺血缺氧性脑病。另外,王永慧等<sup>[7]</sup>研究发现,促醒开始时间是影响持续植物状态患者苏醒的重要因素,与本研究发现发病至神经康复时间影响意识预后相一致。Estraneo 等<sup>[12]</sup>指出继发性癫痫、肌张力亢进等临床并发症与患者预后相关,尽管在本研究中未发现影响意识恢复的结局,与 Estraneo 结论有所出入,可能是两者研究设计时间观察点以及预后评估指标不同,Estraneo 研究侧重于观察 1 年后并发症发生率及其对死亡率和功能预后功能障碍量表(Disability Rating Scale, DRS)评分的影响,但在本研究 15 名意识恢复的患者中发现,即使患者意识恢复仍有大部分遗留重度残疾,功能性预后欠佳,生活质量明显下降。多因素 logistic 回归分析表明,植物状态持续时间及 PSH 是意识恢复的独立影响因子,而且 PSH 的出现是影响缺血缺氧性脑病 DOC 患者意识恢复的首要因素,植物状态持续时间是次要影响因素,与国内林清等<sup>[11]</sup>研究结论相一致。但有研究分析指出,入院 CRS-R 评分、EEG、SEP 具有较好的意识障碍预后评估价值<sup>[8,10,13]</sup>,在本研究中仅仅提示三者与意识恢复结局有相关性,logistic 回归分析并未显示有显著性差异,这与 Howell 等<sup>[14]</sup>研究结果相一致,可能是由于 SEP、EEG 等电生理检查结果的敏感性或 CRS-R 评估容易受到药物、检查者主观性及内分泌代谢变化影响<sup>[15]</sup>,提示临床上不能仅仅参考较差的神经电生理结果或 CRS-R 评分就认为患者预后

欠佳,未来仍需更多前瞻性的研究去明确脑电图、诱发电位及 CRS-R 评分的预测价值<sup>[10,14]</sup>。

PSH 通常发生在中重度脑损伤后,表现以交感神经兴奋性增加(心率增快、呼吸加速、血压升高、发热、出汗等)和姿势或肌张力障碍为特征<sup>[16]</sup>。由于以上症状没有特异性,可以出现在脓毒血症、恶性高热、癫痫等并发症中,也可以出现在脑损伤后的各个阶段,因此诊断困难,混淆和拖延了 PSH 的诊断和处理。据文献报道,脑损伤后 PSH 的发生率介于 8% ~ 33%<sup>[16]</sup>,而在引起 PSH 发作的所有原因当中缺血缺氧性脑损伤约 9.7%<sup>[17]</sup>。Estraneo 等<sup>[10]</sup>报道 43 例缺血缺氧性 VS 患者中有 55.8% 患者出现 PSH,与本研究中 47.8% (22/46) 的 PSH 发病率相差不多。PSH 长时间发作已经被学者发现与较差的功能性预后相关<sup>[16-18]</sup>,这与本研究的结果基本一致。PSH 发作影响临床预后原因可能是过度的交感神经激活导致代谢亢进、二次脑损伤加重、加剧心脏损害和免疫抑制<sup>[11,17]</sup>。

植物状态是缺血缺氧性脑损伤后的一种较为严重的意识障碍,是预后极差的一种表现,患者尽管无意识,但脑干保留自主调节功能及睡眠-觉醒周期<sup>[19]</sup>。Sazbon 等<sup>[20]</sup>研究指出无意识状态持续时间长短影响患者的预后,6 月内未脱离 VS 的患者比此期间出现意识迹象的患者有更差的残疾评分。美国持续性植物状态多学科协作组的研究也指出,非外伤患者植物状态持续时间超过 3 月,意识恢复的概率仅为 1%<sup>[20]</sup>。因此,准确地评估患者的意识状态,更快地促进患者意识水平进步,对患者可能有较好的预后,减轻社会和家庭的负担。

本研究仅仅限于患者住院期间的数据,新研究数据指出,严重的意识障碍患者仍有在脑损伤 1 年或以上恢复意识的可能性<sup>[22]</sup>,因此本研究可能低估了预后良好患者的比例。本研究不足之处在于研究样本量偏少,而且研究设计属于回顾性研究,选择偏倚的风险不可避免,解决的方法是未来多中心前瞻性大样本的临床研究。

尽管存在以上局限性,但本研究表明植物状态持续时间、阵发性交感神经过度兴奋是影响缺血缺氧性脑病慢性意识障碍患者意识恢复的指标,对指导临床治疗及预后有一定的价值。

#### 参 考 文 献

- [1] Fugate JE. Anoxic-Ischemic Brain Injury [J]. Neurol Clin,

2017, 35(4): 601-611.

- [2] Giacino JT, Kalmar K, Whyte J. The JFK Coma Recovery Scale-Revised: Measurement characteristics and diagnostic utility [J]. Arch Phys Med Rehabil, 2004, 85(12): 2020-2029.
- [3] Judson JA, Cant BR, Shaw NA. Early prediction of outcome from cerebral trauma by somatosensory evoked potentials [J]. Crit Care Med, 1990, 18(4): 363-368.
- [4] Scollo-Lavizzari G, Bassetti C. Prognostic value of EEG in post-anoxic coma after cardiac arrest [J]. Eur Neurol, 1987, 26(3): 161-170.
- [5] 吴敏, 罗本燕. 听觉事件相关电位对意识障碍患者预后评估的研究进展 [J]. 国际神经病学神经外科学杂志, 2016, 43(6): 568-572.
- [6] 中华医学会神经病学分会神经重症协作组. 心肺复苏后昏迷评估中国专家共识 [J]. 中华神经科杂志, 2015, 48(11): 965-968.
- [7] 王永慧, 张杨, 马艳平, 等. 影响持续植物状态患者苏醒的多因素分析 [J]. 中华物理医学与康复杂志, 2010, 32(3): 212-215.
- [8] Heinz UE, Rollnik JD. Outcome and prognosis of hypoxic brain damage patients undergoing neurological early rehabilitation [J]. BMC Res Notes, 2015, 8(1): 243-253.
- [9] Luaute J, Maucort-Boulch D, Tell L, et al. Long-term outcomes of chronic minimally conscious and vegetative states [J]. Neurology, 2010, 75(3): 246-252.
- [10] Estraneo A, Moretta P, Loreto V, et al. Predictors of recovery of responsiveness in prolonged anoxic vegetative state [J]. Neurology, 2013, 80(5): 464-470.
- [11] 林清, 谢秋幼, 何艳斌, 等. 脑损伤后意识障碍患者意识恢复影响因素的 Logistic 回归分析 [J]. 南方医科大学学报, 2017, 37(3): 337-341.
- [12] Estraneo A, Loreto V, Masotta O, et al. Do Medical Complications Impact Long-Term Outcomes in Prolonged Disorders of Consciousness? [J]. Arch Phys Med Rehabil, 2018, 99(12): 2523-2531.
- [13] Morgengegg R, Oddo M. Improving prognostic prediction of coma after cardiac arrest: New data, new clinical approach [J]. Trends Anaesth Critical Care, 2012, 2(5): 249-255.
- [14] Howell K, Grill E, Klein A M, et al. Rehabilitation outcome of anoxic-ischaemic encephalopathy survivors with prolonged disorders of consciousness [J]. Resuscitation, 2013, 84(10): 1409-1415.
- [15] 章洁纯, 谢秋幼, 虞容豪. 神经监测技术在意识障碍领域的研究进展 [J]. 国际神经病学神经外科学杂志, 2018, 45(1): 94-98.
- [16] Meyfroidt G, Baguley IJ, Menon D K. Paroxysmal sympathetic hyperactivity: the storm after acute brain injury [J]. Lancet Neurol, 2017, 16(9): 721-729.
- [17] 刘养凤, 杨艺, 夏小雨, 等. 阵发性交感神经过度兴奋综合征研究进展 [J]. 中华神经医学杂志, 2017, 16(5): 537-540.
- [18] Mathew MJ, Deepika A, Shukla D, et al. Paroxysmal sympathetic hyperactivity in severe traumatic brain injury [J]. Acta Neurochir, 2016, 158(11): 2047-2052.
- [19] 谢秋幼, 杨艺, 何江弘, 等. 脑损伤后慢性意识障碍研究进展 [J]. 实用医学杂志, 2017, 33(8): 1341-1345.
- [20] Sazbon L, Groswasser Z. Time-related sequelae of TBI in patients with prolonged post-comatose unawareness (PC-U) state [J]. Brain Inj, 1991, 5(1): 3-8.
- [21] The Multi-Society Task Force on the Persistent Vegetative State. Medical aspects of the persistent vegetative state (2) [J]. N Engl J Med, 1994, 330(22): 1572-1579.
- [22] Estraneo A, Moretta PV, Lanzillo B, et al. Late recovery after traumatic, anoxic, or hemorrhagic long-lasting vegetative state [J]. Neurology, 2010, 75(3): 239-245.