

· 临床研究 ·

振幅整合脑电图在脓毒症相关性脑病中的临床应用价值

刘敏 王向蝶 金志鹏

郑州大学附属儿童医院(河南省儿童医院)儿科重症监护室,郑州 450000

【摘要】 目的 探讨振幅整合脑电图在早期评估脓毒症相关性脑病(SAE)预后中的临床应用价值。**方法** 纳入 SAE 患儿 45 例,在入院 72 h 内使用脑功能监测仪进行床旁监测,收集患儿一般临床资料,对振幅整合脑电图(aEEG)异常程度进行分级,并完善 Glasgow 昏迷评分(GCS)及儿童危重症评分(PCIS),以出院后 3 个月为期限对患儿进行儿童脑功能分类(PCPC)量表评估脑功能预后。应用 Spearman 秩相关分析 aEEG 与 GCS 评分及 PCIS 评分的相关性,以及三者与 PCPC 脑功能预后评分的相关性,并运用受试者工作曲线(ROC)评价 aEEG、GCS 评分及 PCIS 评分对脑功能预后的预测价值。**结果** 45 例 SAE 患儿中预后不良的发生率为 17.78%,不同性别、年龄及感染部位神经系统预后不良发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$),不同 aEEG 分级、GCS 及 PCIS 评分分级神经系统预后不良发生率比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。Spearman 秩相关分析显示,aEEG 分级与 GCS 评分及 PCIS 评分均呈负相关,相关系数分别为 $r=-0.647$ ($P=0.000$) 及 $r=-0.557$ ($P=0.000$);aEEG 分级与脑功能预后呈负相关($r=-0.581$, $P=0.000$),GCS 评分及 PCIS 评分与脑功能预后呈正相关($r=0.582$, $P=0.000$; $r=0.451$, $P=0.002$)。ROC 曲线分析显示,aEEG 分级、GCS 评分及 PCIS 评分在预测儿童 SAE 不良预后的 ROC 曲线下面积(AUC)分别为 0.905, 0.892, 0.807;最佳截断值为 1.5 时,敏感度分别为 100%、100%、87.5%,特异度分别为 54.1%、32.4%、37.8%。**结论** aEEG、GCS 评分及 PCIS 评分均可早期预测 SAE 患儿脑功能预后,但 aEEG 特异性优于后两者,aEEG 能够更加及时准确地早期发现脑功能预后不良患儿。

【关键词】 脓毒症相关性脑病; 儿童; 振幅整合脑电图; 脑功能

基金项目:河南省医学科技攻关计划联合共建项目(2018020628)

Funding: Henan Medical Science and Technology Research Plan Joint Construction Project(2018020628)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2022.05.013

脓毒症相关性脑病(sepsis-associated encephalopathy, SAE)主要是指非中枢神经系统感染的脓毒症所致的全身炎症反应引起的弥漫性脑功能障碍^[1]。有研究表明,当脓毒症患儿合并脑功能障碍时,致残率及死亡率将明显增高^[2],如不能及时发现并进行干预,将对患儿远期脑功能预后产生重大影响,并给家庭及社会造成极大的负担。

振幅整合脑电图(amplitude integrated electroencephalogram, aEEG)是近年来新兴的一种简单化持续性脑电趋势图,在连续常规脑电监测的基础上进行压缩、整合,图形简单,易于分析,便于临床医师应用,弥补了常规脑电图结果复杂、判读难度大的缺点,目前已在新生儿领域得到广泛应用^[3],对于早期评估神经损害的预后具有重要的意义。本研究通过分析振幅整合脑电图脑电变化与 SAE 预后之间的关系,探讨 aEEG 在早期评估 SAE 预后中的临床应用价值。

资料与方法

一、临床资料

纳入 2017 年 10 月至 2019 年 12 月本院儿童重症监护室内收治 SAE 患儿,符合 2015 版脓毒性休克诊治专家共识诊断标准诊断为严重脓毒血症或脓毒性休克^[4],且合并以下一种及以上异常表现:①临床表现出现意识或精神行为改变;②查体发现对称性的肌张力增高或肌阵挛;③周围神经功能障碍,临床上主要表现为腱反射受损和运动减少;④自主神经调节的功能异常,如心律、呼吸不规则,血压及心率不稳定;⑤神经

内分泌调节的功能异常,如下丘脑-垂体-肾上腺轴反应差。排除代谢异常、中毒、血管性疾病、创伤、非感染因素引起的缺氧缺血性脑病、中枢神经系统感染等其它疾病引起的脑功能障碍患儿。

共纳入符合上述条件的 SAE 患儿 45 例,其中男 28 例,女 17 例。年龄 50 d~12 岁,其中年龄 ≤ 3 岁 30 例, > 3 岁 15 例。其脓毒症的基本病因包括肺炎(26 例)、血液感染(8 例)、骨髓关节腔感染(4 例)、腹膜炎(3 例)、胃肠道感染(3 例)、阑尾脓肿(1 例)。

二、研究方法及观察指标

所有入选患儿均在入选后 72 h 内完成振幅整合脑电图监测,并完善 Glasgow 昏迷评分(Glasgow coma score, GCS)、小儿危重症评分(pediatric critical illness score, PCIS)等检查,3 个月采用儿童脑功能分类(pediatric cerebral performance category, PCPC)量表对患儿进行脑功能预后评分及相关性分析。

1. aEEG 的参数设置及电极放置:采用脑功能监测仪(NicoletOne, 美国 Natus 公司)进行监测,电极参考国际 10-20 系统放置,采用双极纵联 F3-P3、F4-P4 进行数据记录,电极阻抗不超过 20 Ω ,高频滤波 35 Hz,低频滤波 0.5 Hz,敏感度 20 $\mu V/mm$,走纸速度 6 cm/h;带阻启用,振幅以半对数方式压缩,10 μV 及以下呈线性显示,10 μV 以上呈对数压缩显示。每次监测时间持续 4 h 以上,同步开启视频,并对临床可疑发作事件及医护人员操作事件进行标记。

2. aEEG 诊断:根据 Hellstrom-Westas 等^[5]提出的分类方

法,将 aEEG 分为以下 7 种:①连续性正常电压——上边界>10 μ V 和下边界>5 μ V;②不连续的电压——上边界>10 μ V 和下边界<5 μ V;③爆发抑制模式——脉冲次数>100 脉冲/h,或上下边缘均<5 μ V(BS⁺),以及脉冲次数<100 脉冲/h,或上下边缘均<5 μ V(BS⁻);④持续低电压——上边界<10 μ V 和下边界<5 μ V,偶尔有峰值超过 10 μ V;⑤平坦波——上下边界均<5 μ V 或几乎为 0 μ V,偶有突出上涨,很可能是由于操作活动所致;⑥癫痫发作——上下边界短暂升高;⑦癫痫持续状态——上下边界持续升高;其中①为正常振幅脑电图,②和⑥为轻度异常振幅脑电图,③、④、⑤、⑦为重度异常振幅脑电图。

3. GCS 评估:通过对患儿最佳语言反应、睁眼、最佳运动反应进行 GCS 评估,9~14 分为轻度意识障碍,4~8 分为中度意识障碍,3 分为重度意识障碍^[6-7]。

4. PCIS 评估:根据患儿心率、呼吸、血压、血氧、PH、钠、钾、肌酐、血红蛋白、胃肠道功能等指标对患儿病情进行评估,<70 分为极危重;70~80 分为重症;>80 分为非危重。

5. 脑功能预后分级:患儿出院 3 个月后进行电话随访,采用 PCPC 量表评估患儿的脑功能预后^[6]。

具体评分方法:①1 级——正常;②2 级——轻度残疾(意识清楚,能发生与其年龄相匹配的运动;学龄儿童可进入学校学习,但有可能不能进入与其年龄相符的年级学习,可能存在轻度神经系统功能缺陷);③3 级——中度残疾(意识可独立完成与其年龄相匹配的日常生活;学龄儿童可接受特殊教育和/或存在学习障碍);④4 级——严重残疾(意识因脑功能损伤,日常生活需依赖他人完成);⑤5 级——昏迷或植物状态(非脑死亡标准表现的任何程度的昏迷);⑥6 级——脑死亡(呼吸停止,反射消失和/或脑电呈电静息位)。其中 1~3 级预后良好;4~6 级预后不良。

三、统计学方法

使用 SPSS 23.0 版统计软件对所得数据进行统计学分析处理,计数资料采用卡方检验,Spearman 秩相关分析 aEEG 和儿童改良 GCS 评分、PCIS 评分与预后的相关性。根据预后结果绘制受试者工作特征曲线,并计算曲线下面积、最佳截断值以及各指标间受试者工作曲线(receiver operating curve,ROC)曲线对比。 $P<0.05$ 认为差异有统计学意义。

结 果

一、SAE 患儿脑功能预后不良的发生情况分析

45 例 SAE 患儿中,aEEG 诊断显示正常者 17 例,轻度异常者 20 例,重度异常者 8 例;GCS 评分 9~14 分者 25 例,4~8 分者 14 例,3 分者 6 例;PCIS 评分>80 分者 24 例,70~80 分者 14 例,<70 分者 7 例。PCPC 预后评估预后不良者 8 例,发生率为 17.78%;aEEG、GCS 及 PCIS 分级评定各分级间患儿预后不良发生率比较,差异均有统计学意义($P<0.05$),详见表 1。

二、不同 aEEG 异常程度与 GCS 和 PCIS 评分分布特点及其相关性分析

不同 aEEG 分级与 GCS 各评分分级之间进行卡方检验,差异有统计学意义($\chi^2=21.794,P<0.05$),如图 1 所示;不同 aEEG 分级与 PCIS 各评分分级之间进行卡方检验,差异有统计学意义($\chi^2=15.804,P=0.003$),如图 2 所示。

表 1 不同方法评定 45 例 SAE 患儿预后不良的发生情况分析

临床特征	例数	发生例数	发生率 (%)	χ^2 值	P 值
aEEG 诊断					
正常	17	0	0.00	22.424	0.000
轻度异常	20	2	4.44		
重度异常	8	6	13.33		
GCS 评分					
9~14 分	25	0	0.00	16.332	0.000
4~8 分	14	4	8.89		
3 分	6	4	8.89		
PCIS 评分					
>80 分	24	1	2.22	10.590	0.005
70~80 分	14	3	6.67		
<70 分	7	4	8.89		

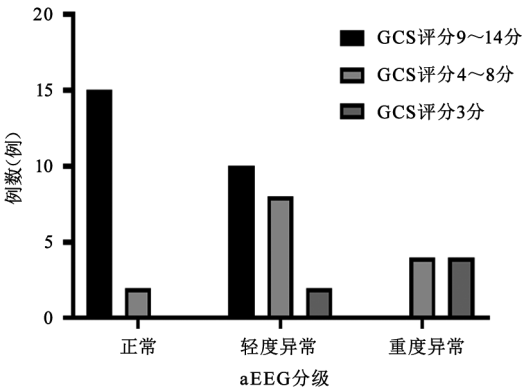


图 1 不同 aEEG 异常程度的 GCS 评分分布特点

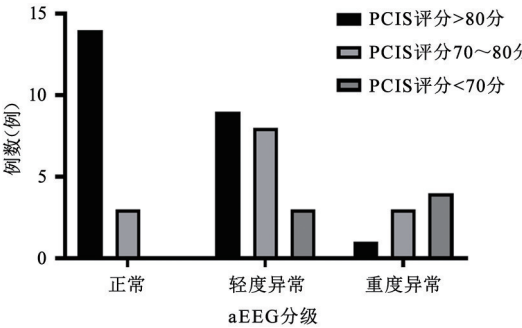


图 2 不同 aEEG 异常程度 PCIS 评分分布特点

Spearman 秩相关分析显示,aEEG 分级与 GCS 评分呈负相关($r=-0.647,P=0.000$),aEEG 分级与 PCIS 评分呈负相关($r=-0.557,P=0.000$),即 aEEG 分级越高,GCS 及 PCIS 评分越低。

三、各评分指标与脑功能预后评估的相关性分析

Spearman 秩相关分析显示,aEEG 分级与脑功能预后呈负相关($r=-0.581,P=0.000$),GCS 评分与脑功能预后呈正相关($r=0.582,P=0.000$),PCIS 与脑功能预后呈正相关($r=0.451,P=0.002$),即 aEEG 分级越高,脑功能预后越差;GCS 及 PCIS 越低,脑功能预后越差。aEEG 分级、GCS 及 PCIS 均可较好地预测 SAE 患儿脑功能的预后情况,其 ROC 曲线下面积(area under ROC curve,AUC)分别为 0.905、0.892 和 0.807(图 3),具体数据详见表 2。

表 2 aEEG 分级与 GCS 和 PCIS 评分对 SAE 患儿脑功能预后不良的预测价值

指标	AUC	95%CI	P 值	截断值	敏感度 (%)	特异度 (%)	阳性似然比
aEEG	0.905	0.795~1.000	0.000	1.5	100.0	54.1	2.18
GCS 评分	0.892	0.794~0.990	0.001	1.5	100.0	32.4	1.48
PCIS 评分	0.807	0.636~0.979	0.007	1.5	87.5	37.8	1.41

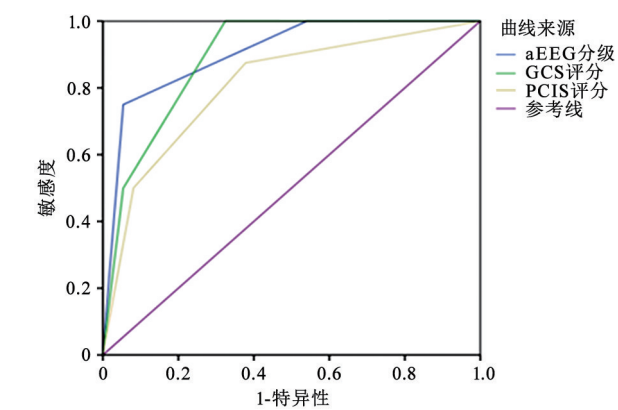


图 3 ROC 曲线分析图

讨 论

SAE 是由脓毒症引起的弥散性脑功能障碍,且需排除中枢神经系统原发感染或其它系统功能障碍引起的脑功能障碍情况。该病是儿科重症监护室 (pediatric intensive care unit, PICU) 最常见的脑病之一,也是儿科常见的危重症,临床表现常不典型,可先于其它器官功能障碍出现。早期脑损伤如经过有效干预,部分脑功能障碍可以逆转,如不能做到有效识别而任其发展,脑损伤程度将不断加重,进而遗留严重神经系统后遗症。因此,早期识别并干预 SAE,对于改善患儿预后具有重要的意义。

目前 SAE 的诊断主要依赖于临床表现、影像学检查及神经电生理检查,由于在疾病发生变化时,细胞功能的改变常早于组织结构的改变,且从依从性、经济性、及可重复性等方面考虑,神经电生理检查均优于影像学检查,其中脑电图检查应用最为广泛^[8]。但由于脑电图结果判读常需要专业人员进行,判读难度大,针对 PICU 中的重症患儿病情变化可能无法及时做出判断。aEEG 是在原有脑电图基础上以半对数形式对脑电信号进行压缩、整合,判读结果简单快捷,重症监护医务人员经过简单操作培训即可对结果进行较好地判读^[9]。从最初的双极通道、双极通道到现在的多通道导联应用,aEEG 由原来仅适用新生儿重症单元监护已逐渐发展到成人及儿童神经重症监护中进行应用。近年已有研究证实,aEEG 在儿童脑损伤、癫痫发作等疾病病情及预后的判断中具有重要的临床意义^[9-10]。

SAE 的主要发病机制包括血脑屏障功能障碍、氧化应激反应、线粒体功能障碍、微血管功能障碍和脑灌注障碍、神经递质紊乱及炎性因子作用致神经元细胞凋亡等,这些因素共同作用或由其中一种因素使其它因素激活,进而导致 SAE 的发生^[1]。Terborg 等^[11]曾指出,血管舒缩功能障碍是导致 SAE 发生的主要原因,前者可引起脑血流调节障碍,并可直接影响脑神经元功能及脑血液循环。既往研究已证实脑电图监测对于早期发

现脑部低灌注有重大意义,由于 F3-P3、F4-P4 导联所对应的大脑皮质处于大脑后中动脉灌注的边缘地带,对早期缺血缺氧最为敏感。而且该位置受头皮肌肉活动和眼球运动伪差的影响较其他部位均小,因此选择这 4 个导联作为监测位置。

由于针对儿童 aEEG 振幅高度尚缺乏具体的参考值标准,目前成人及儿童 aEEG 应用研究中仍多采用 Hellstrom-Westas 分类法进行,且 Bruns 等^[12]在对德国和瑞士 43 家 PICU 进行调查研究发现,aEEG 在 2/3 的受调研机构中已被应用于所有年龄段神经系统疾病及并发症患儿的脑功能监测,并发现 aEEG 振幅高度对于脑功能预后评估的重要性低于背景模式或背景模式随时间的演变。因此,本研究以 aEEG 背景模式异常程度分级作为评判 aEEG 预测价值的指标,结果显示,aEEG 异常度分级与 GCS 评分、PCIS 评分及脑功能预后均呈负相关,即 aEEG 异常度越高,GCS 及 PCIS 评分越低,SAE 患儿脑功能预后越差。由于临床中常用 GCS 评分评估患儿意识障碍严重程度,应用 PCIS 评分评估患儿病情危重程度,提示 aEEG 异常程度越高,患儿意识障碍程度越重,病情危重程度越重,SAE 患儿脑功能损伤预后越差。马玉杰等^[13]通过应用量化脑电图对脓毒性休克患儿进行脑功能动态监测发现,脓毒性休克患儿脑电图振幅较健康人群下降 34%,且振幅降低者具有较低的 GCS 评分,与本研究所得结果相一致;通过以脑功能预后不良作为金标准对 aEEG 敏感性、特异性及 ROC 曲线研究发现,aEEG、GCS 评分及 PCIS 评分对 SAE 脑功能均有较好的预测价值,AUC 分别为 0.905、0.892、0.807,此结果与董鑫等^[14]及靳梅等^[15]的研究结果一致。在最佳截断值均为 1.5 情况下三者均有较高的敏感性,但在特异性方面 aEEG 分级要优于 GCS 评分及 PCIS 评分,提示在 SAE 患儿脑功能评估中,aEEG 能够更加及时准确地早期发现脑功能预后不良患儿。

综上所述,SAE 由于表现形式多样,临床漏诊率发生较高。aEEG 判读方法简单,极易于被重症监护人员掌握,在 SAE 诊断中具有很好的敏感性和较高的特异性,且能预测 SAE 患儿早期预后,未来有望应用于在重症监护病房 SAE 患儿脑功能监测方面,从而有利于及时获得病情变化并做出处理,最终改善 SAE 患儿的预后。本研究由于时间较短,病历采集数量较少,未来有待于更大样本量的临床研究加以佐证。

参 考 文 献

[1] 王猛,许瑄.脓毒症性脑病[J].中国小儿急救医学,2018,25(7): 484-489. DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4912.2018.07.002.
[2] Berisavac II, Padjen VV, Ercegovac MD, et al. Focal epileptic seizures, electroencephalography and outcome of sepsis associated encephalopathy: a pilot study [J]. Clin Neurol Neurosurg, 2016, 148 (1): 60-66. DOI:10.1016/j.clineuro.2016.06.013.
[3] 中华医学会儿科学分会围产专业委员会.新生儿振幅整合脑电图临床应用专家共识[J].中华新生儿科杂志,2019,34(1): 3-7.

- DOI:10.3760/cma.j.issn.2096-2932.2019.01.002.
- [4] 中华医学会儿科学分会急救学组,中华医学会急诊医学分会儿科学组,中国医师协会儿童重症医师分会.儿童脓毒性休克(感染性休克)诊治专家共识(2015版)[J].中华儿科杂志,2015,53(8):576-580. DOI:10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2015.08.007.
- [5] Hellstrom-westas L, de Vries LS, Greisen G. Amplitude-integrated EEG classification and interpretation in preterm and term infants[J]. *Neoreviews*, 2006, 7(2): e76-e87. DOI:10.1542/neo.7-2-e76.
- [6] 王荃, 钱素云. 儿童意识水平及脑功能障碍的常用评估方法[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2013, 28(18): 1367-1370. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-428X.2013.18.003.
- [7] Matis G, Birbilis T. The glasgow coma scale: a brief review. Past, present, future[J]. *Acta Neurol Belg*, 2008, 108(3): 75-89.
- [8] 余敏, 詹青. 神经电生理技术在脓毒症相关性脑病中的应用[J]. 神经病学与神经康复学杂志, 2017, 13(2): 80-84. DOI: 10.12022/jn-nr.2017-0024.
- [9] 管巧, 李珊, 李星, 等. 儿科重症监护病房医护人员应用振幅整合脑电图识别癫痫发作的可行性[J]. 中华儿科杂志, 2016, 54(11): 823-828. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2016.11.007.
- [10] Bruns N, Sanchez-Albisua I, Weiß C, et al. Amplitude-integrated EEG for neurological assessment and seizure detection in a german pediatric intensive care unit[J]. *Front Pediatr*, 2019, 7: 358. DOI: 10.3389/fped.2019.00358.
- [11] Terborg C, Schummer W, Albrecht M, et al. Dysfunction of vasomotor reactivity in severe sepsis and septic shock[J]. *Intensive Care Med*, 2001, 27(7): 1231-1234. DOI: 10.1007/s001340101005.
- [12] Bruns N, Felderhoff-Müser U, Dohna-Schwake C, et al. aEEG use in pediatric critical care: an online survey[J]. *Front Pediatr*, 2020, 8: 3. DOI: 10.3389/fped.2020.00003.
- [13] 马玉杰, 欧阳彬, 管向东. 量化脑电图评估脓毒性休克患者脑功能的变化[J]. 中华医学杂志, 2016, 96(3): 195-198. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2016.03.009.
- [14] 董鑫, 邵焕璋, 杨亚南, 等. 心肺脑复苏后患者振幅整合脑电图对脑功能预后的早期评价[J]. 中华危重病急救医学, 2017, 29(10): 887-892. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2017.10.005.
- [15] 靳梅, 耿文锦, 岳玲, 等. 重症脑炎患儿振幅整合脑电图对脑功能预后的早期评价[J]. 中华物理医学与康复杂志, 2019, 41(9): 692-695. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2019.09.013.
- (修回日期: 2021-12-20)
(本文编辑: 汪 玲)

• 外刊撷英 •

The current state of knowledge on the clinical and methodological aspects of extracorporeal shock waves therapy in the management of post-stroke spasticity-overview of 20 years of experiences

Background and objectives In many patients after stroke, spasticity develops over time, resulting in a decrease in the patient's independence, pain, worsening mood, and, consequently, lower quality of life. In the last ten years, a rich arsenal of physical agents to reduce muscle tone such as extracorporeal shock therapy (ESWT) wave has come through. The aim of this narrative review article is to present the current state of knowledge on the use of ESWT as a supplement to the comprehensive rehabilitation of people after stroke suffering from spasticity.

Methods The PubMed and PEDro databases were searched for papers published in English from January 2000 to December 2020, 22 of which met inclusion criteria for clinical studies related to post-stroke spasticity management with ESWT.

Results A total of 22 studies including 468 post-stroke patients-11 reports with the upper limb (267 patients) and 10 reports within the lower limb (201 patients), as well as one report including both upper and lower limb. We focused our attention on clinical and methodological aspects. Therefore, we performed the assessment of enrolled studies in terms of methodological quality using the PEDro and level of evidence using the National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) guidelines. Furthermore, we indicated implications for clinical practice in using ESWT for post-stroke spasticity management. Moreover, we discussed a suggestion for future research directions.

Conclusions In conclusion, an ESWT effectively reduces muscle tone in people with spastic limb after stroke. Further, ESWT is safe and free of undesirable side effects. The mechanism of action of ESWT on muscles affected by spasticity is still unknown. To date, no standard parameters of ESWT in post-stroke spasticity regarding intensity, frequency, location, and the number of sessions has been established. Further research, meeting the highest standards, is needed to establish uniform muscle stimulation parameters using ESWT.

Keywords muscle spasticity; narrative review; neurorehabilitation; physiotherapy; shock wave therapy; state of art; stroke.

【摘自: Opara J, Taradaj J, Walewicz K, et al. The current state of knowledge on the clinical and methodological aspects of extracorporeal shock waves therapy in the management of post-stroke spasticity-overview of 20 years of experiences. *J Clin Med*, 2021, 10(2): 261. DOI: 10.3390/jcm10020261.】