

## 视神经鞘直径预测心搏骤停患者预后的 meta 分析

杜雨森<sup>1</sup> 王文杰<sup>1</sup> 冯顺易<sup>1</sup> 李勇<sup>1</sup>

**[摘要]** 目的:系统评价视神经鞘直径(ONSD)预测心搏骤停(CA)患者预后的预测价值。方法:计算机检索 PubMed、ScienceDirect、Embase、Web of Science、Cochrane Library、中国知网(CNKI)、中国生物医学文献数据库、万方医学数据库等数据库,检索自建库至 2020 年 3 月 10 日发表的评估 ONSD 与 CA 患者预后的中英文文献。应用 Stata 14.0 软件对纳入的文献计算比值比(OR)及其 95% 可信区间(95% CI),同时绘制综合受试者工作特征曲线(SROC)得出曲线下面积(AUC),并采用敏感度分析图评估结果稳定性、Deek 漏斗图评估发表偏倚及 Fagan 图评估 ONSD 的临床应用价值。结果:共纳入 7 篇研究,共 441 例 CA 患者。研究间存异质性( $I^2 = 43.6\%$ ,  $P = 0.100$ ),应用随机效应模型汇总的结果显示 ONSD 增宽与 CA 患者预后不佳相关( $OR = 9.12$ ,  $95\% CI: 4.16 \sim 20.01$ ;  $P < 0.01$ )。ONSD 预测 CA 患者预后的敏感度为 0.60( $95\% CI: 0.43 \sim 0.75$ ),特异度为 0.88( $95\% CI: 0.76 \sim 0.95$ )。SROC 曲线表明 ONSD 预测 CA 患者预后的曲线下面积为 0.85( $95\% CI: 0.81 \sim 0.88$ )。敏感度分析显示预测结果稳定。Deek 检验显示研究间不存在发表偏倚( $P = 0.19$ )。Fagan 图显示当验前概率为 25%、50%、75% 时,阴性验后概率分别为 13%、31% 及 58%,阳性验后概率分别为 63%、84% 及 94%。结论:ONSD 有助于预测 CA 患者的预后。

**[关键词]** 视神经鞘直径;心搏骤停;神经功能;meta 分析

doi:10.13201/j.issn.1009-5918.2020.10.012

**[中图分类号]** R459.7 **[文献标志码]** A

## Predictive performance of optic nerve sheath diameter for prognosis in post-cardiac arrest patients: A meta-analysis

DU Yusen WANG Wenjie FENG Shunyi LI Yong

(Department of Emergency, Cangzhou Central Hospital, Cangzhou, Hebei, 061000, China)

Corresponding author: LI Yong, E-mail: ly13333367871@hotmail.com

**Abstract Objective:** To systematically evaluate the value of optic nerve sheath diameter(ONSD)in predicting the prognosis in post-cardiac arrest(CA)patients. **Method:** The Chinese and English literature regarding ONSD and prognosis in post-CA patients were searched via computer screening of databases including PubMed, Science-Direct, Embase, Web of Science, Cochrane Library, China National Knowledge Internet(CNKI), China Technical Journal Full-text Database, and Wanfang Database from the initial publication to March 10, 2020. Predictive performance of ONSD for prognosis was presented as Odds ratio(OR)and 95% confidence interval(CI), summary receiver operating characteristic(SROC), sensitivity analysis, Deek funnel plot and Fagan plot by Stata 14.0. **Result:** 7 studies that involved 441 post-CA patients were included in this meta-analysis. The study showed some heterogeneity( $I^2 = 43.6\%$ ,  $P = 0.100$ ), pooled analysis using sandom effects model demonstrated that broadened ONSD was related with poor prognosis in CA patients( $OR = 9.12$ ,  $95\% CI: 4.16 - 20.01$ ;  $P < 0.01$ ). The sensitivity and specificity of ONSD were 0.60 ( $95\% CI: 0.43-0.75$ ) and 0.88 ( $95\% CI: 0.76-0.95$ ), respectively. SROC curve showed the area under the curve of ONSD was 0.85( $95\% CI: 0.81-0.88$ ). Deek test showed no interstudy publication bias( $P = 0.19$ ). Fagan plot showed that with the pretest probability of 25%, 50% and 75%, the negative post-test probability was 13%, 31%, and 58%, and the positive post-test probability was 63%, 84%, and 94%, respectively. **Conclusion:** ONSD has a good predictive performance for the prognosis in post-CA patients.

**Key words** optic nerve sheath diameter; cardiac arrest; neurologic function; meta-analysis

心搏骤停(cardiac arrest,CA)是一种危及生命的疾病,可导致全身缺血再灌注综合征。尽管最近

在治疗策略上取得了很大的进展,但 CA 患者的出院存活率仅为 1.3%~26.0%<sup>[1-3]</sup>。此外,即使患者能存活出院,但神经功能结果较差<sup>[4]</sup>,神经功能障碍从轻微的认知改变到严重的运动及认知缺陷,

<sup>1</sup>沧州市中心医院急诊医学部(河北沧州,061000)  
通信作者:李勇,E-mail:ly13333367871@hotmail.com

这妨碍日常生活的独立性。故早期预测 CA 患者的预后对家庭咨询和治疗管理决策很重要。

患者 CA 后的低氧性脑损伤和自发循环恢复后的迟发性充血可导致颅内压(intracranial pressure, ICP)升高和脑肿胀,这可能与较差的神经结局相关<sup>[5-6]</sup>。视神经鞘与硬脑膜在解剖学上是连续的,视神经的蛛网膜下腔与颅内的蛛网膜下腔内的脑脊液是自由相通的,随着 ICP 的增高,视神经鞘直径(optic nerve sheath diameter, ONSD)增宽。一些研究表明:ONSD 与 CA 患者的神经功能相关,已被描述为预测神经功能预后的指标<sup>[7-13]</sup>。尽管如此,不同研究中 ONSD 预测 CA 患者预后的诊断效能存在差异,综合受试者工作特征曲线(SROC)的曲线下面积(AUC)范围为 59%~90%<sup>[7-8,10-13]</sup>。因此,为重新评估 ONSD 预测 CA 患者预后的曲线下面积,本研究综合分析之前发表的相关文献,综合定量评估 ONSD 预测 CA 患者预后的价值。

## 1 资料与方法

### 1.1 文献检索策略

计算机检索 PubMed、ScienceDirect、Embase、Web of Science、Cochrane Library、中国知网(CNKI)、中国生物医学文献数据库、万方医学数据库等数据库,检索自建库至 2020 年 3 月 10 日间发表的评估 ONSD 与 CA 患者预后的中英文文献。英文检索式:optic nerve sheath diameter AND cardiac arrest OR resuscitation;中文检索词:视神经鞘直径和心搏骤停或心肺复苏。同时手工检索纳入研究的参考文献。

### 1.2 文献纳入标准

①国内外公开发表的评估 ONSD 与 CA 患者预后关系的前瞻性或回顾性的文献。②语种限制为中文或英文;③文献提供能够直接计算真阳性数、假阳性数、真阴性数和假阴性数的原始数据。

### 1.3 文献排除标准

①重复发表的文献;②样本量小于 10 的文献;③数据不完整,信息不充分的文献;④动物实验、摘要、综述、共识或述评等非临床研究。

### 1.4 数据提取及质量评价

2 位研究员阅读纳入的文献全文,按照研究之前制定的 EXCEL 表格独立提取临床资料。如果存在分歧进行内部讨论或由第 3 位研究者进行判断。提取的数据包括:文献第一作者、发表年份、文献来源、研究设计、样本量、ONSD 值、预后结局的

定义。2 位研究员独立应用 QUADAS-2 评分表对纳入的文献进行质量评价。评分表包括 4 个部分组成:病例的选择,待评价试验,金标准和研究对象流程。风险水平可分为“低风险”“高风险”和“不明确风险”。

预后分级采用格拉斯哥-匹兹堡脑功能表现分级(cerebral-performance category, CPC),CPC 1~2 级为预后良好,CPC 3~5 级为预后不良,其中 CPC 5 级为植物状态或死亡;或采用格拉斯哥结局分级(Glasgow Outcome Scale, GOS),GOS 4~5 级为预后良好,GOS 1~3 级为预后不良,其中 GOS 1 级为植物状态或死亡。

### 1.5 统计学方法

通过 Stata 14.0 进行数据综合分析。ONSD 值采用  $\bar{x} \pm s$  或中位数(四分位数间距)[M(Q<sub>R</sub>)]表示。对入选文献计算比值比(OR)和 95%可信区间(95%CI)用以表示 ONSD 与 CA 患者预后的关联强度。各纳入研究结果间的异质性采用  $\chi^2$  及  $I^2$  检验。若无异质性( $P > 0.1, I^2 < 50\%$ ),采用 Mantel-Haenszel 法的固定效应模型进行分析;若存在统计学异质性( $P \leq 0.1, I^2 > 50\%$ ),采用 Der-simonian-Laird 的随机效应模型进行分析。同时绘制 SROC 得到 AUC、敏感度分析图评估结果稳定性、Deek 漏斗图评估发表偏倚及 Fagan 图评估 ONSD 的临床应用价值。 $P < 0.05$  具有统计学差异。

## 2 结果

### 2.1 文献检索结果

通过数据库初步检索获取 187 篇文献,其中重复文献 106 篇;阅读文献题目、摘要后排除 72 篇,其中评论 6 篇、信件 5 篇、病例报告 3 篇、摘要 5 篇、动物实验 2 篇及不相关研究 51 篇;阅读全文后排除 2 篇不能提取数据的文献,最终 7 篇文献纳入 meta 分析。

### 2.2 文献特征

纳入文献的基本特征见表 1。研究纳入 7 篇文献<sup>[7-13]</sup>,均为队列研究,共 441 例 CA 患者,37.19%(16/441)预后良好。

### 2.3 文献质量

纳入文献的质量评价见图 1。5 篇(71%)文献没有连续性地纳入 CA 患者,所有文献均没有在研究前确定 ONSD 的截断值。

### 2.4 ONSD 预测 CA 患者预后的效应量

文献间存在异质性( $I^2 = 43.6\%, P = 0.100$ ),

应用随机效应模型汇总的结果(图 2)显示:ONSD 增宽与 CA 患者预后不良相关( $OR = 9.12, 95\% CI: 4.16 \sim 20.01, P < 0.01$ )。ONSD 预测 CA 患者预后的敏感度为  $0.60(95\% CI: 0.43 \sim 0.75)$ , 特异度为  $0.88(95\% CI: 0.76 \sim 0.95)$ , 准确度为

$68.48\%$ 。SROC 曲线(图 3)表明 ONSD 评估 CA 患者预后的 AUC 为  $0.85(95\% CI: 0.81 \sim 0.88)$ 。亚组分析(表 2)显示,虽然采用了不同的测量方法、预后标准及研究设计,ONSD 均能够预测 CA 患者的预后。

表 1 纳入文献的基本特征

研究	发表年份	文献来源	研究设计	测量方法	样本量	截断值/mm	结局的定义	ONSD [ $\bar{x} \pm s$ 或 $M(Q_R)$ ]	
								预后良好组	预后不良组
Chea 等 <sup>[7]</sup>	2016 年	韩国	回顾性	CT	119	5.9	CA 后 1 个月 CPC $\leq 3$ 为良好	5.6(0.5)	5.8(0.6)
Chelly 等 <sup>[8]</sup>	2016 年	法国	前瞻性	US	36	5.5	住院死亡(CPC=5)	6.5(6.0~6.8)	7.2(6.8~7.4)
Ertl 等 <sup>[9]</sup>	2019 年	德国	前瞻性	US	49	5.75	死亡(CPC=5)	5.36 $\pm$ 0.43	5.88 $\pm$ 0.44
Ryu 等 <sup>[10]</sup>	2017 年	韩国	回顾性	CT	42	6.69	出院时 CPC $\leq 2$ 为良好	5.57 (5.14~5.98)	6.07 (5.71~6.64)
Ueda 等 <sup>[11]</sup>	2015 年	日本	回顾性	US	17	5.4	CA 后 28 d GOS $\geq 4$ 为良好	5.0(4.4~6.1)	6.1(5.4~7.2)
You 等 <sup>[12]</sup>	2018 年	韩国	回顾性	US	83	5.11	CA 后 3 个月 CPC $\leq 2$ 为良好	4.88 (4.42~5.55)	4.48 (4.27~5.09)
王淦楠等 <sup>[13]</sup>	2019 年	中国	回顾性	CT	95	4.30	出院时 CPC $\leq 2$ 为良好	3.93 $\pm$ 0.65	4.62 $\pm$ 0.53

注:CT 为计算机断层扫描,US 为超声。

2.5 ONSD 预测 CA 患者预后的敏感度分析和发表偏倚

敏感度分析(图 4)证实剔除任何一项研究均不会影响原始的结果,由 7 项研究合并的效应值为  $9.12, 95\% CI: 4.16 \sim 20.01$ ;在剔除任何一项研究后,由剩余的 6 项研究重新合并的效应值均接近  $9.12$ ,且在 7 项研究的  $95\% CI$  范围之内,说明单个研究均不影响结果,故本研究结果稳定。Deek 检验(图 5)显示研究间不存在发表偏倚( $P = 0.19$ )。

2.6 ONSD 预测 CA 患者预后的临床应用分析

采用 Fagan 图(图 6)评价 ONSD 的临床应用价值,结果表明:当验前概率为 25%、50%、75% 时,阳性验后概率分别为 63%、84% 及 94%,阴性验后概率分别为 13%、31% 及 58%。

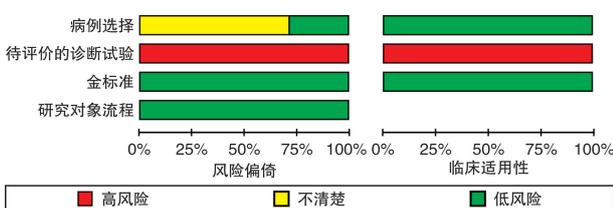


图 1 纳入文献的质量评价

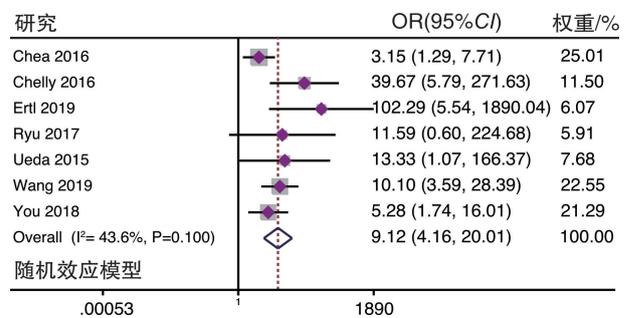


图 2 ONSD 预测 CA 患者预后的森林图

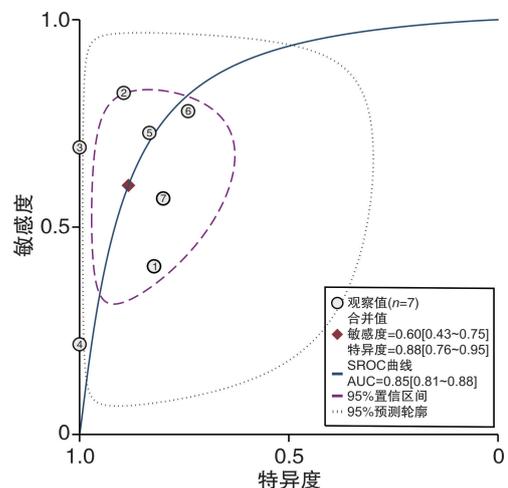


图 3 ONSD 预测心搏骤停患者预后的 SROC 曲线

表 2 ONSD 预测 CA 患者预后的亚组分析

	N	OR(95%CI)	P	I <sup>2</sup> (P-value)
测量方法				
CT	3	5.76 (2.34~14.19)	<0.001	34.5% (0.217)
US	4	16.86(4.29~66.23)	<0.001	48.0% (0.124)
预后标准				
不良	5	5.61 (3.22~9.75)	<0.001	0.0% (0.474)
死亡	2	52.87 (10.61~263.42)	<0.001	0.0% (0.578)
研究设计				
前瞻性队列研究	2	52.87 (10.61~263.42)	<0.001	0.0% (0.578)
回顾性队列研究	5	5.61 (3.22~9.75)	<0.001	0.0% (0.474)

注:预后不良定义为 CPC 3~5 级或 GOS 1~3 级,死亡定义为 CPC 5 级或 GOS 1 级。

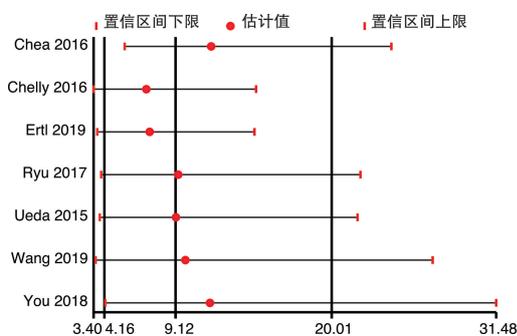


图 4 ONSD 预测 CA 患者预后的敏感度分析

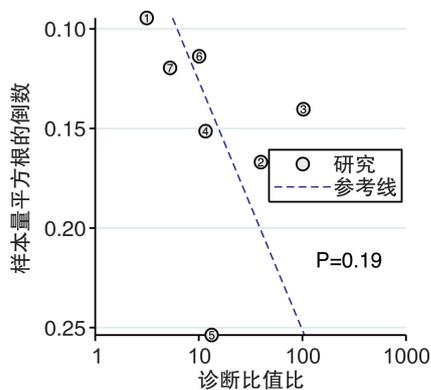


图 5 ONSD 预测 CA 患者预后的发表偏倚

### 3 讨论

心肺复苏后随着脑水肿及 ICP 升高,颅内血管阻力增加,脑血流量减少,脑组织缺血缺氧,最终导致脑功能障碍甚至脑死亡。尽管经颅多普勒超声和 CT 评价 ONSD 在临床和技术上存在局限性,但作为颅脑损伤患者的神经监测工具,它们正变得越来越受欢迎。在 ICP 升高的情况下,视神经乳头水肿或视神经盘肿胀可能需要数小时才能被临床诊断出来。然而,ONSD 可以在乳头水肿或视神经盘

肿胀前检测到 ICP 的升高。经颅多普勒超声和 CT 的方法都是非侵入性的,且测量 ONSD 仅需要在眼球后 3 mm 处视神经鞘进行宽度测量,方法简单,易于操作,尤其是床旁超声可以随时测量 ONSD,易于动态监测。我们的研究表明 ONSD 有助于评估 CA 患者的预后。

之前的研究表明当视神经暴露在 5、15、25、35、45、55 和 65 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)压力下,ONSD 分别为 5.46、5.76、5.85、6.09、6.30、6.45 和 6.66 mm,这表明 ONSD 与 ICP 呈正相关,压力增加 1 mmHg 时,视神经宽度相应增加 0.025 mm<sup>[14]</sup>。Wang 等<sup>[15]</sup>通过多因素分析识别与 ICP 升高相关的独立危险因素,并根据这些因素建立预测模型,最后生成 ICP 和 ONSD 的关系方程,ICP = -111.92 + 77.36 × ONSD(德宾-瓦特逊检验值 = 1.94)。李臻等<sup>[16]</sup>采用逐步法获得的多元线性回归方程,ICP = 53.373 × ONSD - 309.183。上述研究表明,ONSD 增宽与 ICP 升高相关,而复苏后 ICP 升高与不良预后相关<sup>[17]</sup>,这也是 ONSD 有助于预测 CA 患者预后的理论基础。

ONSD 预测 CA 患者预后的临界值仍存在较大争议。纳入文献的截断值存在较宽的范围,从 4.30 到 6.69 mm,变化量为 2.39 mm。众多的原因可能导致较大的变化量:①检查时间的节点不同,Ueda 等<sup>[11]</sup>研究表明 ONSD 在复苏后 11 h 为 5.35 mm,而在 36 h 为 7.30 mm;②高碳酸血症影响 ONSD,Dinsmore 等<sup>[18]</sup>研究表明高碳酸血症时,ONSD 从基础值的 4.20 mm 增宽到 4.80 mm,且高碳酸血症得以纠正后 ONSD 会将降低至基础值;③麻醉药物对 ONSD 的影响,Yu 等<sup>[19]</sup>研究表明,丙泊酚对 ONSD 影响小,七氟醚影响大。

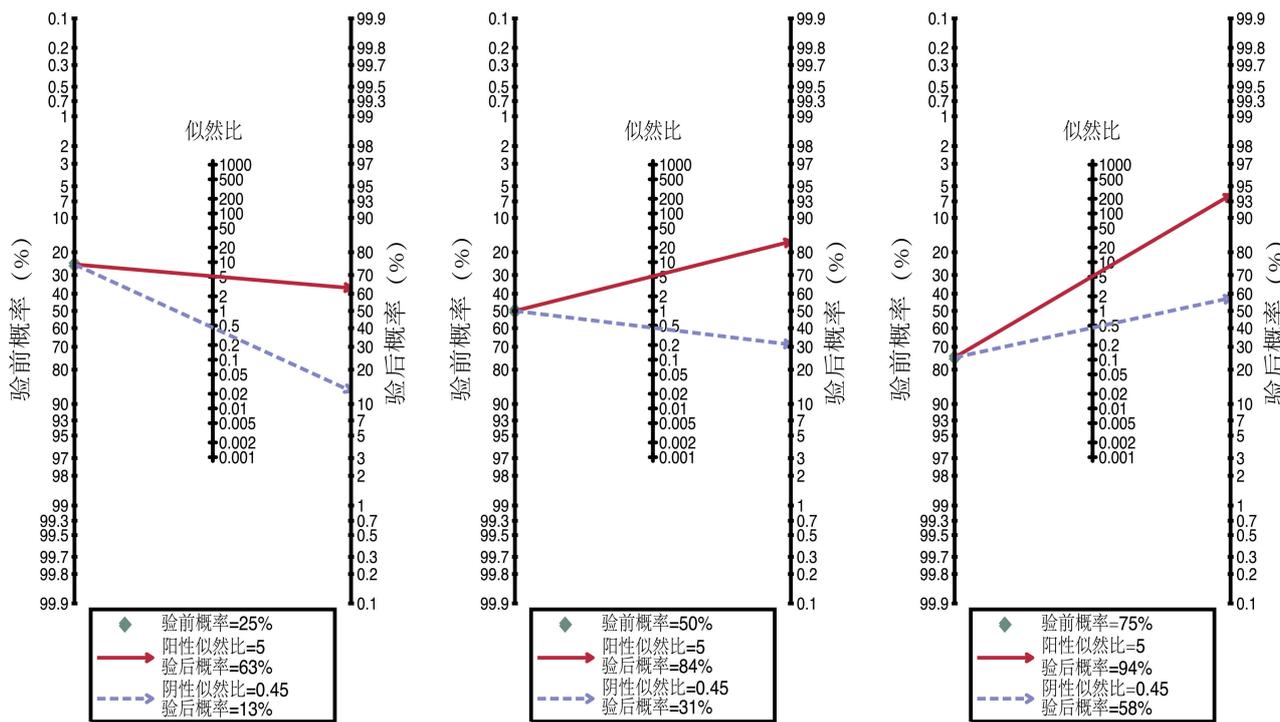


图 6 ONSD 预测 CA 患者预后的 Fagan 线列图

虽然 ONSD 有助于评估 CA 患者的预后,但值得注意的是,ONSD 对 CA 患者的预后的关系并非等级关系,即不能简单地认为 ONSD 值越大,患者预后越好,反之 ONSD 值越小,患者预后越差。研究的意义在于,当 ONSD 实际测量值超过预定的截断值时,通过 ONSD 预测 CA 患者不良预后或死亡的敏感度为 0.60,特异度为 0.88。虽然 ONSD 预测 CA 患者不良预后或死亡的敏感度低,但特异度高,这有助于确定那些获得良好神经结果可能性极小的患者。

此外,本研究通过 Fagan 图评价 ONSD 的临床应用价值。临床医师希望了解当诊断试验为阳性时,患者出现某病的可能性有多大,诊断试验为阴性时排除某病的可能性有多大。就此研究而言,假设临床医师综合 CA 患者的临床表现和个人经验预测患者出现不良的可能性为 50%,经测量 ONSD 后,如 ONSD 增宽,则患者出现不良预后的概率为 84%;如 ONSD 未增宽,患者出现不良预后的概率为 31%。

我们的研究具有一定的局限性。首先,本研究仅纳入 7 篇文献,文献多为回顾性队列研究,且病例数量较少,这可能低估或高估 ONSD 的诊断效能。其次,搜索策略中的语言限制可能会错过其他语言中的一些强有力的报告,从而导致可能的发表

偏倚没有被检测到。

综上所述,ONSD 有助于预测 CA 患者的预后。由于纳入的样本量少,需要大样本的研究进一步评估 ONSD 对 CA 患者预后的诊断价值。

参考文献

- [1] 刘万萍. CCP 与 ICP 院前急救模式对院外心搏骤停患者抢救及预后效果影响[J]. 临床急诊杂志, 2020, 21(2): 120-124.
- [2] 陈小凤, 聂时南, 季娟娟, 等. 心肺复苏预后影响因素的研究进展[J]. 临床急诊杂志, 2019, 20(1): 87-92.
- [3] 郑康, 马青变, 王国兴, 等. 心脏骤停生存链实施现状及预后因素研究[J]. 中华急诊医学杂志, 2017, 26(1): 51-57.
- [4] 黄朦朦, 韦梅, 夏敏, 等. 平均动脉压对心搏骤停复苏后患者神经功能预后影响的临床研究[J]. 临床急诊杂志, 2019, 20(6): 450-453, 460.
- [5] 吴翔, 高国一, 冯军峰, 等. 颅脑创伤患者颅内压相关参数与预后关系的研究[J]. 中华神经外科杂志, 2018, 34(2): 119-123.
- [6] Kang C, Min JH, Park JS, et al. Relationship between optic nerve sheath diameter measured by magnetic resonance imaging, intracranial pressure, and neurological outcome in cardiac arrest survivors who underwent targeted temperature management[J]. Resuscitation, 2019, 145: 43-49.
- [7] Chae MK, Ko E, Lee JH, et al. Better prognostic value

- with combined optic nerve sheath diameter and grey-to-white matter ratio on initial brain computed tomography in post-cardiac arrest patients[J]. *Resuscitation*, 2016, 104: 40–45.
- [8] Chelly J, Deye N, Guichard JP, et al. The optic nerve sheath diameter as a useful tool for early prediction of outcome after cardiac arrest: A prospective pilot study [J]. *Resuscitation*, 2016, 103: 7–13.
- [9] Ertl M, Weber S, Hammel G, et al. Transorbital sonography for early prognostication of hypoxic-ischemic encephalopathy after cardiac arrest[J]. *J Neuroimaging*, 2018, 28(5): 542–548.
- [10] Ryu JA, Chung CR, Cho YH, et al. The association of findings on brain computed tomography with neurologic outcomes following extracorporeal cardiopulmonary resuscitation[J]. *Crit Care*, 2017, 21(1): 15.
- [11] Ueda T, Ishida E, Kojima Y, et al. Sonographic optic nerve sheath diameter: A simple and rapid tool to assess the neurologic prognosis after cardiac arrest[J]. *J Neuroimaging*, 2015, 25(6): 927–930.
- [12] You Y, Park J, Min J, et al. Relationship between time related serum albumin concentration, optic nerve sheath diameter, cerebrospinal fluid pressure, and neurological prognosis in cardiac arrest survivors[J]. *Resuscitation*, 2018, 131: 42–47.
- [13] 王淦楠, 陈科, 陈旭锋, 等. 头颅 CT 视神经鞘直径测定对成人心搏骤停后昏迷患者预后的判断价值[J]. *临床急诊杂志*, 2019, 20(1): 25–29.
- [14] Hansen HC, Lagrèze W, Krueger O, et al. Dependence of the optic nerve sheath diameter on acutely applied subarachnoidal pressure—an experimental ultrasound study[J]. *Acta Ophthalmol*, 2011, 89(6): e528–532.
- [15] Wang LJ, Yao Y, Feng LS, et al. Noninvasive and quantitative intracranial pressure estimation using ultrasonographic measurement of optic nerve sheath diameter[J]. *Sci Rep*, 2017, 7: 42063.
- [16] 李臻, 张旭乡, 杨惠青, 等. 超声测量视神经鞘直径预测颅内压的影响因素研究[J]. *中国超声医学杂志*, 2018, 34(11): 961–964.
- [17] Son SH, Park JS, Yoo IS, et al. Usefulness of Intracranial Pressure and Mean Arterial Pressure for Predicting Neurological Prognosis in Cardiac Arrest Survivors Who Undergo Target Temperature Management[J]. *Ther Hypothermia Temp Manag*, 2020, 10(3): 165–170.
- [18] Dinsmore M, Han JS, Fisher JA, et al. Effects of acute controlled changes in end-tidal carbon dioxide on the diameter of the optic nerve sheath: a transorbital ultrasonographic study in healthy volunteers[J]. *Anaesthesia*, 2017, 72(5): 618–623.
- [19] Yu J, Hong JH, Park JY, et al. Propofol attenuates the increase of sonographic optic nerve sheath diameter during robot-assisted laparoscopic prostatectomy: a randomized clinical trial[J]. *BMC Anesthesiol*, 2018, 18(1): 72.

(收稿日期: 2020-06-12)