

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2016.12.015

无创脑水肿动态监护仪在小儿先天性心脏病体外循环围术期的临床研究*

丁佳慧¹, 安永², 彭明清^{1△}, 王中林¹, 田春¹

(1. 重庆医科大学附属永川医院麻醉科 402100; 2. 重庆医科大学附属儿童医院胸外科 400014)

[摘要] **目的** 通过监测围术期脑部扰动系数、血清中 S-100 β 蛋白、神经无特异性烯醇化酶(NSE)等指标,比较体外循环(CPB)对复杂型和简单型先天性心脏病(CHD)患儿脑损害的影响。**方法** 随机选取 40 例冠状动脉粥样硬化性 CHD 患儿,分为复杂组($n=20$, 法洛三联症 13 例,大动脉转位 7 例)和简单组($n=20$, 房间隔缺损 8 例,室间隔缺损 12 例),分别在手术前(T_1)、CPB 开始后 10 min(T_2)、阻断主动脉时(T_3)、开放主动脉时(T_4)、CPB 结束时(T_5)、CPB 结束后 5 h(T_6)、CPB 结束后 24 h(T_7) 7 个时间点应用 BORN-BE 无创脑水肿动态监护仪监测脑部扰动系数,同时采集动脉血并应用 ELISA 检测血清中 S-100 β 和 NSE 水平。**结果** 两组患儿术前脑扰动系数、S-100 β 、NSE 水平均差异无统计学意义($P>0.05$),CPB 开始至结束两组患儿 S-100 β 、NSE 水平及脑部扰动系数均显著升高($P<0.05$),CPB 结束后均逐渐下降($P<0.05$),且在相同时间点复杂组明显高于简单组($P<0.05$);两组患儿脑部扰动系数分别与其血清 S-100 β 、NSE 水平呈正相关。**结论** CPB 对复杂型 CHD 患儿的脑损伤较简单型 CHD 重,围术期可运用无创脑水肿动态监护仪对复杂型 CHD 患儿进行实时监测,以降低患儿脑损伤。

[关键词] 体外循环;脑损害;扰动系数**[中图分类号]** R725.4**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2016)12-1632-03

Clinical study on application of non-invasive and dynamic cerebral edema monitor during perioperative period of cardiopulmonary bypass in infantile congenital heart disease*

Ding Jiahui¹, An Yong², Peng Mingqing^{1△}, Wang Zhonglin¹, Tian Chun¹

(1. Department of Anesthesiology, Affiliated Yongchuan Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 402100, China;

2. Department of Thoracic Surgery, Affiliated Children's Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400014, China)

[Abstract] **Objective** To compare the influence of cardiopulmonary bypass(CPB) on brain injury in the infants with complicated congenital heart disease(CHD) and simple CHD by analyzing and monitoring the perioperative cerebral electric impedance coefficient, serum S-100 β protein and neuron specific enolase (NSE). **Methods** Forty infants with CHD were randomly selected and divided into two groups: the complicated group($n=20$, 13 cases of tetralogy of fallot, 7 cases of transposition of great arteries) and the simple group($n=20$, 8 cases of atrial septal defect, 12 cases of ventricular septal defect). Blood samples were taken and the cerebral electric impedance coefficients before operation(T_1), at 10 min after CPB(T_2), immediately after aortic clamping(T_3), aortic opening(T_4), end of CPB(T_5), at 5 h(T_6) and 24 h (T_7) after CPB were measured by the BORN-BE noninvasive brain edema monitor. Serum levels of S-100 β protein and NSE were detected by ELISA. **Results** There was no statistically significant difference in the cerebral electric impedance coefficient, S-100 β protein and NSE before surgery($P>0.05$). The cerebral electric impedance coefficient, S-100 β protein and NSE were significantly increased from the beginning to the end of CPB($P<0.05$), and gradually decreased after CPB($P<0.05$). The cerebral electric impedance coefficient, S-100 β protein and NSE were obviously higher in the complicated group than those in the simple group at the same time points($P<0.05$). The cerebral electric impedance coefficient was respectively correlated with S-100 β protein and NSE. **Conclusion** The influence of CPB on brain injury in complicating CHD infants is more serious than that in simple CHD infants. The BORN-BE noninvasive brain edema monitor can be used during CPB perioperative period in complicating CHD infants for conducting the real time monitoring in order to reduce brain damage.

[Key words] extracorporeal circulation; brain damage; impedance coefficient

体外循环(cardiopulmonary bypass, CPB)是简单型先天性心脏病(congenital heart disease, CHD)患儿内心直视手术不可或缺的条件之一^[1];但由于 CPB 期间发生的缺血缺氧性损伤、微小栓子栓塞、炎症反应等,易造成机体重要脏器的损害^[2],尤其是脑损害,包括神经系统的损伤及认知功能障碍^[3]。虽然大部分患儿神经系统功能可恢复,但也有少数患儿因严重脑部并发症致残,甚至死亡^[4-6]。因此,临床上早期发现围术期脑损害显得尤为重要,本研究通过监测复杂型和简单型 CHD 患儿 CPB 围术期脑扰动系数、血清中 S-100 β 蛋白、神经无特异性烯

醇化酶(NSE)等指标,比较分析 CPB 对复杂型和简单型 CHD 患儿脑损害的影响程度,为无创脑水肿动态监护仪应用于复杂型 CHD 患儿围术期脑损害的防治提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 病例来源于重庆医科大学附属儿童医院 2013 年 2 月至 2014 年 2 月行手术治疗的 CHD 患儿 40 例,复杂组 20 例,男 12 例,女 8 例,平均年龄(7.73 \pm 5.02)个月,平均体质量(5.1 \pm 0.9)kg,包括法洛三联症 13 例,大动脉转位 7 例;简单组 20 例,男 13 例,女 7 例,平均年龄(8.48 \pm 5.05)个

* 基金项目:重庆市卫生局面上项目(2007-152)。 作者简介:丁佳慧(1989-),硕士,主要从事临床麻醉研究。 △ 通讯作者, E-mail: 315747391@qq.com。

月,平均体质量(5.2±0.7)kg,包括房间隔缺损 8 例,室间隔缺损 12 例。所有病例均严格排除术前合并中枢神经系统疾病、血液系统疾病和肝肾功能不全等病史的 CHD 患儿。本研究经重庆医科大学附属儿童医院医学伦理委员会批准。

1.2 方法

1.2.1 麻醉方法 所有 CHD 患儿术前 30 min 静脉注射 0.02 mg/kg 盐酸戊乙奎醚;入手术室后:均常规监测患儿心率(HR)、血压(BP)、心电图(ECG)、血氧饱和度(SpO₂)及脑部扰动系数;麻醉诱导及插管:采用静脉注射 0.1 mg/kg 咪达唑仑、5~10 μg/kg 芬太尼、2 mg/kg 异丙酚及 0.1 mg/kg 维库溴胺快速诱导插管;术中维持潮气量 10~12 mL/kg,呼吸频率 20~22 次/mim,氧流量 2 L/min,呼气末二氧化碳分压(PETCO₂)维持在 36~40 mm Hg,予以异丙酚 3~4 mg·kg⁻¹·h⁻¹持续静脉泵入维持麻醉深度,维库溴胺 70~100 μg/kg 维持肌肉松弛,间断追加芬太尼 10~15 μg/kg 维持术中镇痛;特殊监测:麻醉平稳后均行桡动脉、颈内静脉穿刺置管监测动脉血压、中心静脉压。

1.2.2 CPB 方法 选用 STOCKERT-SC 型滚压泵人工心肺机,预充液包含清蛋白、血浆等胶体液及林格氏液、碳酸氢钠液等晶液体,肝素化(复杂组 3.5 mg/kg;简单组 3.0 mg/kg)至活化凝血时间(activated coagulation time,ACT)超过 480 s 开始循环,术中根据 ACT 值追加肝素。经主动脉根部灌注 4 ℃高钾冷停搏液,心脏停搏后再行先天性心脏病矫正术,后每 20~30 分钟灌注 1 次保护心肌。流转到中气管理采用 α 稳态。两组患儿均在低温度(28~32 ℃)下完成手术。

1.2.3 脑部扰动系数的监测 运用 BORN-BE 无创脑水肿动态监护仪测定脑部左、右侧扰动系数,操作步骤严格按监护仪的说明书进行。以直方图和曲线表示脑扰动系数的动态变化,取左、右两侧脑扰动系数的平均值作为脑部综合扰动系数。两组患儿分别于手术前(T₁)、CPB 开始后 10 min(T₂)、阻断主动脉时(T₃)、开放主动脉时(T₄)、CPB 结束时(T₅)、CPB 结束后 5 h(T₆)、CPB 结束后 24 h(T₇) 7 个时间点进行脑部综合扰动

系数的测定。

1.2.4 标本采集及指标检测 分别于对应的 7 个时间点采集桡动脉血样 2 mL,4 000 r/min 常温离心 10 min,然后取上清液于低温(-80 ℃)保存待测。血清 S-100β 和 NSE 的测定均严格按照 ELISA 法试剂盒说明书操作。

1.3 统计学处理 采用 SPSS17.0 软件进行统计学分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示;组间比较行 *t* 检验;组内比较采用方差分析;各指标间的相关性分析采用双变量直线相关分析。以 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 一般资料及术中参数的比较 两组 CHD 患儿的性别、年龄、体质量方面比较差异无统计学意义(*P* > 0.05),具有可比性;术中的 CPB 时间、主动脉阻断时间比较差异有统计学意义(*P* < 0.05),见表 1。

2.2 两组患儿脑部扰动系数、血清中 S-100β、NSE 水平的变化 两组患儿脑部扰动系数、血清中 S-100β、NSE 水平均于 CPB 开始后显著升高(*P* < 0.05),CPB 结束到术后 24 h 均明显下降(*P* < 0.05),两组患儿 CPB 期间及 CPB 结束后各时间点脑部扰动系数、血清中 S-100β、NSE 水平与术前比较差异均有统计学意义(*P* < 0.05);两组间比较,患儿术前脑部扰动系数、S-100β、NSE 水平差异无统计学意义(*P* > 0.05),在 CPB 期间及 CPB 结束后各相同时间点复杂组脑部扰动系数、血清 S-100β、NSE 水平均明显高于简单组,差异有统计学意义(*P* < 0.05)。见表 2。

表 1 简单型和复杂型 CHD 基本信息

项目	简单型	复杂型	<i>t</i> / χ^2	<i>P</i>
性别(男/女)	20(13/7)	20(12/8)	0.11	0.74
年龄($\bar{x} \pm s$,个月)	8.48±5.05	7.73±5.02	0.64	0.53
体质量($\bar{x} \pm s$,kg)	5.2±0.7	5.1±0.9	0.86	0.47
主动脉阻断时间($\bar{x} \pm s$)	43.44±14.04	73.12±21.15	7.7	0.02
CPB 时间($\bar{x} \pm s$)	85.28±22.25	131.72±28.87	12.75	0.01

表 2 简单型和复杂型先心病 CPB 前后各时间点脑扰动系数、血清 S-100β、NSE 情况($\bar{x} \pm s$)

项目	T ₁	T ₂	T ₃	T ₄	T ₅	T ₆	T ₇
脑扰动系数							
简单组	6.22±0.25	6.52±0.26 ^a	7.63±0.23 ^a	8.28±0.20 ^a	8.81±0.21 ^a	8.58±0.52 ^a	7.68±0.30 ^a
复杂组	6.28±0.32	7.50±0.21 ^{ab}	8.13±0.31 ^{ab}	8.53±0.38 ^{ab}	9.65±0.24 ^{ab}	9.05±0.33 ^{ab}	8.18±0.18 ^{ab}
血清 S-100β(μg/mL)							
简单组	0.38±0.08	0.42±0.11 ^a	0.47±0.07 ^a	0.61±0.10 ^a	0.74±0.12 ^a	0.65±0.15 ^a	0.52±0.08 ^a
复杂组	0.36±0.10	0.50±0.13 ^{ab}	0.60±0.13 ^{ab}	0.75±0.15 ^{ab}	0.87±0.16 ^{ab}	0.87±0.16 ^{ab}	0.67±0.16 ^{ab}
血清 NSE(μg/L)							
简单组	4.12±0.72	4.22±0.70 ^a	4.38±0.88 ^a	5.12±0.92 ^a	5.43±0.73 ^a	5.56±0.82 ^a	4.37±0.76 ^a
复杂组	4.38±0.67	4.60±0.95 ^{ab}	4.86±0.72 ^{ab}	6.62±1.15 ^{ab}	7.41±0.95 ^{ab}	8.58±1.13 ^{ab}	5.82±0.63 ^{ab}

^a:*P* < 0.05,与 T₁ 比较;^b:*P* < 0.05,与简单组比较。

2.3 脑部扰动系数与血清 S-100β、NSE 水平的相关性 复杂组患儿血清 S-100β 与 NSE 呈正相关(*r* = 0.873, *P* = 0.03),简单组患儿血清 S-100β 与 NSE 呈正相关(*r* = 0.876, *P* < 0.01);复杂组患儿脑部扰动系数与血清 S-100β、NSE 呈正相关(*r* = 0.907、0.850,均 *P* < 0.01),简单组患儿脑部扰动系数和血清 S-100β、NSE 呈正相关(*r* = 0.95, *P* = 0.04; *r* = 0.86, *P* <

0.01)。

3 讨 论

CPB 的应用为 CHD 患儿心内直视手术的开展创造了条件。随着 CPB 技术的不断进步,各种复杂型 CHD 的手术治疗均取得了较好的治疗效果。但由于婴幼儿神经系统的发育仍不成熟,以及 CPB 的非生理环境引起病理生理的改变,婴幼儿

CPB 围术期脑损害成为了不容忽视的问题。有研究表明,约有 42%~67% 的患儿术后早期出现神经功能紊乱,且迟发性脑损伤亦有发生^[4-6]。本研究提示,复杂型 CHD 患儿较简单型 CHD 患儿围术期更易发生脑损害。因此,早期发现复杂型 CHD 患儿围术期脑损害并积极防治成为 CPB 术的关键。

目前临床监测脑损害主要是依靠头颅 CT、MRI、PET 及弥散加权磁共振成像(DWI)等影像学检查,尽管此类检查能及时发现脑损害,但该类检查需要反复搬动患者来观察脑水肿的情况,无法对 CPB 围术期的患者进行床旁实时动态监测,无法早期检测脑损害的发生及围术期的动态变化,且价格昂贵,因此在临床应用中受到限制^[7-9]。无创脑水肿动态监护仪^[10]应用生物电阻抗技术及异物扰动原理,通过测定脑部扰动系数来反映脑水肿的情况,该技术安全无创,可以进行实时动态的床旁监测。目前国内外均有学者对该技术进行了相关研究,Liu 等^[10-11]研究证实,该技术可及时反映脑梗死后缺血性脑水肿的发生及演变,有助于及时判断脑梗死的病情变化。何兰英等^[12]对脑梗死患者的脑水肿进行无创监测,也得出了相同结论;安斌等^[13]应用该技术监测评估甘露醇脱水治疗对脑水肿的治疗效果,避免了临床上凭经验盲目用药的弊端。因此,可推断,应用该技术对 CHD 患儿围术期进行脑损害的监测应该是可行的。

S-100 β 蛋白是一种主要存在于神经胶质细胞和施万细胞内的钙结合蛋白,正常情况下不能透过血脑屏障入血,当神经细胞膜被破坏时可大量漏出并跨过受损的血脑屏障到达外周循环^[14-15];NSE 是一种特异性地分布于神经细胞和神经内分泌细胞的可溶性酸性蛋白^[16],其具有烯醇化酶活性,正常情况下血液中水平很低,当脑组织受损时,它可从神经细胞中释放通过血脑屏障入血。因此,血清中 S-100 β 蛋白和 NSE 水平变化可敏感、特异地反映脑组织损害程度。另有研究表明,S-100 β 蛋白和 NSE 两个指标联合应用,可早期发现 CPB 后脑损伤并评估预后^[17-18]。

本研究结果提示,无创脑水肿动态监护仪所测得的脑部扰动系数与血清 S-100 β ($r=0.91$)、NSE($R=0.85$)均呈正相关,表明无创脑水肿动态监护仪可用于 CHD 患儿围术期脑损害的监测。两组患儿术前脑部扰动系数、血清中 S-100 β 、NSE 水平差异无统计学意义($P>0.05$),但均于 CPB 开始后显著升高($P<0.05$),且同一时间点复杂组患儿脑部扰动系数、血清中 S-100 β 、NSE 均明显高于简单组($P<0.05$),CPB 结束至术后 24 h 均明显下降($P<0.05$)。这表明 CPB 术可引起患儿脑损害,且对于复杂型 CHD 患儿脑的损害更为明显,究其原因可能是不同病种所致患儿病理生理的差异,也可能是手术复杂程度、CPB 时间及主动脉阻断时间的差异,其具体原因有待进一步试验分析。综上所述,临床上更应重视复杂型 CHD 患儿围术期脑保护,鉴于无创脑水肿动态监护仪操作简单、持续动态、无创等特点,可用于对复杂型 CHD 患儿进行围术期监测,更早发现脑损害并及时进行干预,改善其预后。

参考文献

[1] 提运幸,潘征夏,吴春,等. 婴儿先天性心脏病体外循环术后肾损伤分析[J]. 中国当代儿科杂志,2011,13(5):385-387.

[2] 提运幸,潘征夏. 小儿先天性心脏病体外循环术后肾功能损伤的研究进展[J]. 重庆医学,2011,40(10):1028-1031.

[3] Zanatta P, Forti A, Minniti G, et al. Brain emboli distribu-

tion and differentiation during cardiopulmonary bypass[J]. J Cardiothorac Vasc Anesth, 2013, 27(5):949-950.

- [4] 邱永升,贾英萍. 体外循环术中应用右旋美托咪啶对简单先天性心脏病患儿的脑保护作用[J]. 中华胸心血管外科杂志,2013,29(10):617-619.
- [5] 杨坤淘. 右美托咪啶对体外循环下心脏瓣膜置换术患者脑损伤的保护作用[J]. 重庆医学,2013,43(1):67-71.
- [6] 庄建,陈奇梅,岑坚正,等. 体外循环心脏手术对婴幼儿期患儿 S-100 β 与神经元特异性烯醇化酶的影响[J]. 广东医学,2010,31(16):2080-2082.
- [7] Takahashi N, Satou C, Higuchi T, et al. Quantitative analysis of brain edema and swelling on early postmortem computed tomography: comparison with antemortem computed tomography[J]. Jpn J Radiol, 2010, 28(5):349-354.
- [8] Poveda MJ, Bernabeu A, Concepción L, et al. Brain edema dynamics in patients with overt hepatic encephalopathy A magnetic resonance imaging study[J]. Neuroimage, 2010, 52(2):481-487.
- [9] Delso G, Martinez-Möller A, Bundschuh RA, et al. Evaluation of the attenuation properties of MR equipment for its use in a whole-body PET/MR scanner[J]. Phys Med Biol, 2010, 55(15):4361-4374.
- [10] Liu L, Dong W, Wang J, et al. The role of noninvasive monitoring of cerebral electrical impedance in stroke[J]. Acta Neurochir, 2005, 95(2):137-140.
- [11] Liu L, Dong W, Wang J, et al. A new method of noninvasive brain-edema monitoring in stroke: cerebral electrical impedance measurement[J]. Neurol Res, 2006, 28(1):31-37.
- [12] 何兰英,王建,张蓓,等. 无创脑电阻抗测定在脑梗死患者脑水肿监测中的应用[J]. 中华医学杂志,2010,9(43):3063-3067.
- [13] 安斌,邱昕,陈国华,等. 甘露醇联合黄角颗粒治疗脑出血并脑水肿的疗效观察[J]. 神经损伤与功能重建,2009,4(6):402-404.
- [14] 潘闪,林国强,蒋海河,等. 氨茶碱对小儿体外循环心脏手术中脑损伤的保护作用[J]. 中南大学学报:医学版,2009,34(11):1126-1131.
- [15] Straume-Naesheim TM, Andersen TE, Jochum M, et al. Minor head trauma in soccer and serum Levels of S-100 β [J]. Neurosurgery, 2008, 62(6):1297-1305.
- [16] 侯博儒,任海军,高俊玮,等. 亚低温对重型颅脑损伤后血清 NSE 的影响及其临床意义[J]. 中国临床神经外科杂志,2009,14(3):153-155.
- [17] 周建美,邹定全,常业恬. 体外循环心脏手术病人脑组织炎性细胞因子与脑损伤的关系[J]. 中华麻醉学杂志,2005,25(12):939-940.
- [18] Lu ZH, Bai XG, Xiong LZ, et al. Effect of electroacupuncture preconditioning on serum S100beta and NSE in patients undergoing craniocerebral tumor resection[J]. Chin J Integr Med, 2010, 16(3):229-233.