

·论著·

先天性心脏病术后近期严重神经系统异常的相关因素分析



全文二维码

洪岚岚 范佳杰 邱芸香 刘明南 张倩男 施珊珊

浙江大学医学院附属儿童医院心脏重症监护室国家儿童健康与疾病临床医学研究中心
国家儿童区域治疗中心,杭州 310052

通信作者:施珊珊,Email:sicu1@zju.edu.cn

【摘要】目的 总结先天性心脏病(简称先心病)体外循环术后近期(1个月内)发生神经系统异常患儿的临床特征,分析术后近期发生严重神经系统异常的高危因素。**方法** 回顾性分析2016年2月至2020年4月浙江大学医学院附属儿童医院心脏重症监护室(cardiac intensive care unit,CICU)收治的73例因先心病行体外循环下心脏手术,术后1个月内发生神经系统异常患儿的临床资料。根据是否需要接受抗癫痫治疗、外科手术干预及高压氧康复治疗将患儿分为严重神经系统异常组($n=15$)和非严重神经系统异常组($n=58$),对比两组患儿先心病类型、年龄、体重、体外循环时间、主动脉阻断时间、CICU滞留时间、住院时间、是否存在撤机后再插管以及围手术期心肺复苏(cardiopulmonary resuscitation,CPR)史等资料,采用单因素分析和二元Logistic回归分析先心病患儿手术后近期发生严重神经系统异常的影响因素。**结果** 经单因素分析发现,体外循环时间和主动脉阻断时间长、应用体外膜肺氧合(extracorporeal membrane oxygenation,ECMO)、合并气道狭窄、术后撤机后再插管、有围手术期心肺复苏史及非计划再次心血管手术是术后发生严重神经系统异常的相关因素($P<0.05$)。Logistic回归分析结果显示:体外循环时间延长($OR=1.014,95\%CI:1.002\sim1.025$)和主动脉阻断时间延长($OR=1.030,95\%CI:1.001\sim1.059$)、撤机后再次插管($OR=0.157,95\%CI:0.037\sim0.669$)是术后发生严重神经系统异常的独立危险因素。**结论** 先心病体外循环心内直视手术后实施程序化神经系统功能监测和评估有利于早期发现神经功能异常,临幊上应避免长时间的体外循环、主动脉阻断及撤机后再次插管,以减少严重神经系统并发症的发生。

【关键词】 先天性心脏病;体外循环;神经系统异常;外科手术;儿童

基金项目:浙江省基础公益研究计划(LGF21H02004)

DOI:10.3760/cma.j.cn101785-202212032-010

Related factors for postoperative neurologic abnormalities immediately after surgery with cardiopulmonary bypass for congenital heart disease

Hong Lanlan, Fan Jiajie, Qiu Yunxiang, Liu Mingnan, Zhang Qiannan, Shi Shanshan

Cardiac Intensive Care Unit, National Clinical Medical Research Center of Pediatric Health and Diseases, Affiliated Children's Hospital, Zhejiang University School of Medicine, National Children's Regional Treatment Center, Hangzhou 310052, China

Corresponding author: Shi Shanshan, Email: sicu1@zju.edu.cn

【Abstract】Objective To summarize the clinical characteristics of children with postoperative neurologic abnormalities immediately after surgery with cardiopulmonary bypass (CPB) for congenital heart disease (CHD) and explore the risk factors of postoperative severe neurologic abnormalities within 1 month after surgery. **Methods** From February 2016 to April 2020, retrospective analysis was performed for the clinical data of 73 children with neurologic abnormalities within 1 month after cardiac surgery with CPB. They were divided into two groups of severe and non-severe neurological abnormality. Risk factors included type of CHD, age, weight, CPB time, aortic cross-clamp time, cardiac intensive care unit (CICU) retention time and hospitalization stay were compared between two groups by SPSS 25.0 for statistical processing. **Results** Among them, 15 cases developed severe neurological abnormalities. Logistic multivariate analyses indicated that prolonged CPB time

($OR = 1.014, 95\% CI: 1.002 - 1.025$) , prolonged aortic cross-clamp time ($OR = 1.030, 95\% CI: 1.001 - 1.059$) and reintubation after weaning ($OR = 0.157, 95\% CI: 0.037 - 0.669$) were independent risk factors for severe neurological abnormalities. **Conclusions** Programmed nervous system monitoring and evaluation are essential for early recognizing neurologic abnormalities after cardiac surgery with CPB. Longer CPB time, aortic occlusion time and necessity for re-intubation are the independent risk factors for severe neurologic abnormalities immediately after surgery.

【Key words】 Congenital Heart Disease; Cardiopulmonary Bypass; Neurologic Abnormality; Surgical Procedures, Operative; Child

Fund program: Zhejiang Basic Public Welfare Research Program (LGF21H02004)

DOI:10.3760/cma.j.cn101785-202212032-010

先天性心脏病(以下简称先心病)是胎儿时期心脏血管发育异常导致的先天性畸形,是儿童时期最常见的疾病,其发病率占新生儿的6%~8%^[1]。近半个世纪来,随着手术和体外循环技术、介入技术以及麻醉、监护技术的不断发展,绝大多数先心病患儿可通过内科介入及外科手术得到根治或缓解,大大降低了先心病的病死率。但同时,围手术期神经系统并发症也逐渐成为患儿长期身心发展及终身生活质量的重要影响因素。Ferry^[2]通过汇总分析6家儿童心脏中心的数据发现,儿童心脏手术后神经系统并发症的发生率为2%~25%。本文通过分析因先心病行体外循环心脏手术、且术后近期发生神经系统异常患儿的临床特征,探索先心病术后近期严重神经系统异常的可能原因与高危因素。

资料与方法

一、研究对象

回顾性分析2016年2月至2020年4月浙江大学医学院附属儿童医院心脏中心心脏重症监护室(cardiac intensive care unit, CICU)因先心病行体外循环下心内直视手术,且于术后1个月内出现神经系统异常的患儿73例临床资料。本研究已获得浙江大学医学院附属儿童医院伦理委员会批准(2022-IRB-241),患儿家属均知情同意。

出现以下3项中任意一项即判定为神经系统异常:①存在神经系统的临床症状/体征:瞳孔不等大、偏瘫或肌力改变、抽搐或肌张力增高、意识改变(如意识淡漠、昏迷)等;②动态脑电图(ambulatory electroencephalogram,aEEG)监测提示异常(根据美国克利夫兰癫痫中心脑电图诊断分级标准分为轻度异常、中度异常及重度异常)^[3];③影像学检查(包括头颅B超、CT或MRI)结果异常,存在颅内出

血(血肿)、硬膜下(外)积液、脑梗塞、缺氧缺血性脑损伤、脑萎缩等。严重神经系统异常是指出现以下3种情况之一者:①术后频繁抽搐或aEEG提示继发性癫痫,需接受抗癫痫药物治疗;②需要接受神经外科手术(如颅内血肿清除术、硬膜下积液钻孔引流术等)干预;③需转康复医院进行高压氧及康复治疗。排除标准:患儿术前均常规进行头颅CT或头颅MRI以及脑电图检查,术前即存在上述神经系统异常表现的患儿不纳入此次研究。

二、神经系统功能监测方法

院行体外循环心脏手术后的患儿均入住心脏重症监护室(cardiac intensive care unit, CICU)接受重症监护治疗。术后启动程序化神经系统功能监测和评估,具体流程如下:①常规定期行神经系统症状和体征评估:包括患儿意识状态、瞳孔大小/瞳孔对光反射灵敏度、四肢肌力及肌张力、前囟张力以及有无抽搐等症状;②1岁患儿术后常规aEEG监测4~12 h;③前囟未闭合患儿术后3 d内行常规头颅B超检查,对于神经系统症状和(或)体征阳性或头颅B超初筛异常者进一步行aEEG和头颅CT和(或)MRI检查;aEEG监测提示中度或高度异常者进一步行头颅CT和(或)MRI检查;对存在抽搐、肌张力异常患儿进一步完善aEEG和影像学检查后,行腰椎穿刺、脑脊液常规及培养。

三、神经系统异常患儿临床特征分析

收集73例患儿的临床资料,包括:先心病类型、性别、年龄、体重、体外循环时间、主动脉阻断时间、CICU滞留时间、住院时间,以及是否存在撤机后再插管、围手术期心肺复苏(cardiopulmonary resuscitation,CPR)史、术后低心排综合征、合并气道狭窄、深静脉血栓、出血功能障碍(临床存在大出血或aPTT较正常值延长2倍以上,或纤维蛋白原较正常值降低50%以上,或血小板低于 $5 \times 10^9/L$)、早产等。

四、统计学处理

采用 SPSS 25.0 进行统计学分析。服从正态分布的计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用两独立样本 *t* 检验; 计数资料采用频数、构成比表示, 组间比较采用 χ^2 检验; 先心病患儿严重神经系统异常的影响因素分析采用二元 Logistic 回归。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

2016 年 2 月至 2020 年 4 月期间本院先心病体外循环心内直视手术后近期(1 个月内)发生神经系统异常共 73 例, 其中 15 例(20.5%, 15/73)符合严重神经功能异常诊断。9 例接受高压氧治疗, 4 例接受神经外科手术治疗, 1 例接受内科保守治疗, 1 例放弃治疗。15 例中, 治愈 6 例、好转 6 例、死亡 3 例。患儿临床特征、头颅影像学表现、aEEG 结果、治疗及转归见表 1。

单因素分析结果显示, 体外循环时间和主动脉阻断时间长、应用 ECMO、合并气道狭窄、术后撤机后再插管、有围手术期心肺复苏史及非计划再次心血管手术史是严重神经系统异常的危险因素, 组间

差异具有统计学意义($P < 0.05$), 见表 2。将上述危险因素纳入 Logistic 回归分析发现, 体外循环时间及主动脉阻断时间长和撤机后再次插管是先心病术后近期严重神经系统异常的独立危险因素(表 3)。

讨 论

先心病是我国发病率最高的出生缺陷, 也是我国 0~5 岁儿童的首位死亡原因。手术(尤其是体外循环根治手术或姑息性手术)是目前治疗先心病的有效方法。然而, 随着先心病诊治技术的不断提高, 特别是近年来“一站式诊疗模式”和“一体化诊疗体系”在复杂、危重先心病诊治中的推广和应用, 先心病治疗日益低体重、低年龄化, 极易导致围手术期重要脏器功能损伤, 并引起患儿术后不良结局^[4]。研究显示, 先心病相关神经功能异常是多因素形成的持续、协同性损伤^[5]。本研究通过总结先心病手术患儿围手术期临床数据, 分析其特点及其与术后近期神经功能异常的关联性。

本组患儿术后近期神经系统异常的发生率为 2.2%, 术后抽搐的发生率为 0.6%, 与 Menache 等^[6]报道结果相似。先心病术后相关神经功能异常

表 1 15 例严重神经系统异常先心病患儿临床特征、治疗与转归
Table 1 Clinical features of 15 children with severe neurological abnormalities

病例号	性别	年龄	先心病类型	神经系统症状及体征	aEEG	头颅 CT 或 MRI 表现	治疗方案	转归
1	男	1岁1个月	CAVSD	瞳孔不等大	高度异常	广泛颅内出血	颅内血肿清除及引流术	死亡
2	男	6个月	TOF	瞳孔不等大, 抽搐	轻度异常	双侧硬膜下出血、脑萎缩	硬膜下出血钻孔引流术	好转
3	男	2个月	TAPVC	无	高度异常	右侧脑梗塞	高压氧治疗	治愈
4	女	9个月	PA/IVS	肌张力增高	轻度异常	缺氧缺血性脑损伤	高压氧治疗	好转
5	男	2岁11个月	TOF/肺动脉吊带	意识改变	中度异常	脑萎缩	高压氧治疗	好转
6	女	1岁2个月	ASD	抽搐, 下肢肌力下降	未见异常	脑萎缩	高压氧治疗	好转
7	女	5岁2个月	MR	右侧偏瘫	正常	左侧脑梗塞	高压氧治疗	治愈
8	女	8个月	肺动脉吊带	双下肢肌力下降	中度异常	脑萎缩	高压氧治疗	好转
9	女	3天	CoA	抽搐	中度异常	双侧硬膜下出血	高压氧治疗	治愈
10	男	1岁8个月	TOF	抽搐, 瞳孔不等大, 右侧肢体肌力下降	中度异常	颅内出血	血肿清除术	好转
11	男	2个月	CoA/冠脉畸形	无	正常	硬膜下积液、硬膜外血肿	内科保守治疗	治愈
12	女	11个月	TOF	肌张力低下	高度异常	缺氧缺血性脑损伤	放弃治疗	死亡
13	男	2个月	Taussig-Bing	抽搐	中度异常	多灶性脑梗塞	高压氧治疗	治愈
14	男	7个月	PA/VSD	抽搐	高度异常	多发软化灶	高压氧治疗	治愈
15	男	10个月	PA/IVS	瞳孔不等大	轻度异常	双侧硬膜下积液	双侧硬膜下积液钻孔引流术	死亡

注 CAVSD: 完全型房室共同通道; TOF: 法洛四联症; TAPVC: 完全性肺静脉异位引流; PA/IVS: 肺动脉闭锁/室间隔完整; ASD: 房间隔缺损; MR: 二尖瓣返流; CoA: 主动脉缩窄; PA/VSD: 肺动脉闭锁/室间隔缺损; aEEG: 动态脑电图

表 2 严重神经系统异常组与非严重神经系统异常组先心病患儿临床资料对比

Table 2 Comparison of clinical data between two groups

组别	体重 ($\bar{x} \pm s$, kg)	早产 (例)	心肺复苏史 (例)	气道狭窄 (例)	RACHS-1 ≥3(例)	体外循环时间 ($\bar{x} \pm s$, min)	主动脉阻断时间 ($\bar{x} \pm s$, min)
严重神经系统异常组($n=15$)	7.6 ± 2.9	2	5	3	6	160.8 ± 89.9	94.7 ± 53.5
非严重神经系统异常组($n=58$)	7.1 ± 2.7	7	3	1	18	95.7 ± 50.2	62.9 ± 38.1
t/χ^2 值	$t = 0.587$	$\chi^2 = 0.018$	$\chi^2 = 9.686$	$\chi^2 = 4.562$	$\chi^2 = 0.428$	$t = 3.190$	$t = 2.390$
P 值	0.559	1.000	0.008	0.033	0.190	0.001	0.017
组别	接受 ECMO (例)	出凝血 功能障碍 (例)	深静脉血栓 (例)	术后低心排 (例)	撤机后 再次插管 (例)	非计划再次 心血管手术 (例)	CICU 滞留时间 ($\bar{x} \pm s$, d)
严重神经系统异常组($n=15$)	4	7	5	4	8	4	22.7 ± 11.1
非严重神经系统异常组($n=58$)	1	14	12	7	7	1	9.1 ± 9.1
t/χ^2 值		$\chi^2 = 11.621$	$\chi^2 = 1.955$	$\chi^2 = 0.476$	$\chi^2 = 1.008$	$\chi^2 = 10.031$	$\chi^2 = 11.621$
P 值	0.005	0.162	0.490	0.315	0.002	0.001	0.001

注 RACHS-1:先心病手术风险评估 -1; CICU:心脏重症监护室

表 3 先心病术后严重神经系统异常影响因素的 Logistic 回归分析结果

Table 3 Regression analysis of severe neurological abnormalities

变量	β 值	标准误	Wald χ^2 值	P 值	OR 值	OR 值 95% CI
体外循环时间	0.013	0.006	5.457	0.019	1.014	1.002 ~ 1.025
主动脉阻断时间	0.029	0.014	4.133	0.042	1.030	1.001 ~ 1.059
撤机后再次插管	-1.852	0.740	6.271	0.012	0.157	0.037 ~ 0.669

多症状隐匿、不典型,尤其是先心病相关的神经功能损伤临床表现多样,绝大多数为无症状的亚临床表现;此外,术后早期镇静镇痛剂的使用易掩盖脑损伤临床表现,若缺乏对神经系统功能的主动监测,极易导致漏诊^[7]。本研究通过术后常规实施程序化神经系统功能监测和评估,开展多模态神经功能监测,主动发现术后近期神经功能异常,并进行早期干预。研究发现,最常见的神经系统临床症状为抽搐、偏瘫和意识改变,体征表现为肌张力异常、单纯瞳孔不等大或肌力改变。

aEEG 监测对先心病术后脑功能的评估具有重要意义:基线记录脑电波,连续监测脑电波显示脑电波形态随脑代谢和灌注的改变而改变,可以早期发现神经系统异常(包括亚临床型抽搐)^[8]。Limeropoulos 等^[9]发现先心病术后 EEG 常表现为癫痫或背景活动异常,其中慢波活动最常见。本研究中 aEEG 异常发生率为 69% (49/71),中度或高度异常者 20 例(包括持续性、弥漫性慢波活动 11 例,局灶性发作或全面性癫痫发作 6 例,两侧大脑半球不对称活动 2 例以及持续性弥漫性低电压 1 例)。3 例首次 aEEG 提示弥漫性慢波活动,1 周后再次行 aEEG 检查提示脑电波表现正常。慢波反映了神经元功能的异常并非仅由病理状态所触发,体外循环

相关因素、代谢或离子(钠离子、镇静镇痛药物)的失衡也可能引起神经元功能暂时性障碍。因此,对于术后 5 d 内 aEEG 提示慢波活动者,建议 7~10 d 后复查 aEEG^[8]。

本研究中,先心病患儿最常见的头颅影像学表现依次为颅内出血或血肿(55.2%)、脑梗塞(17.2%)、硬膜下/外积液(13.8%)和脑萎缩(13.8%)。偏瘫或存在肌力改变的患儿头颅影像学检查阳性率 100%,单纯双侧瞳孔不等大者头颅影像学检查阳性率为 50%。Suh 等^[10]调查了 592 例正常儿童的瞳孔大小,瞳孔等大者仅占 7.09%;尽管瞳孔不等大不一定提示病理状态,但小儿先心病手术后仍应进行动态、多模态的神经功能跟踪监测,避免漏诊。

本研究多因素分析结果提示,体外循环时间长和撤机后需再次插管是先心病手术后近期发生严重神经系统异常的独立危险因素,可见低氧和低灌注是造成神经系统异常的两大关键因素。结果显示低体温体外循环技术(包括停循环总时间、低体温程度、降温速率和持续时间、pH 值的稳定管理及血液稀释程度)与术后脑功能损伤程度密切相关^[11]。长时间体外循环必然导致上述诸多因素恶化,易于诱发或加重围手术期神经功能损伤。同时长时间体外循环多见于心内畸形复杂、手术难度较

大的患儿,此类患儿术后早期多存在不同程度的血流动力学异常和内环境紊乱,加之低龄导致脑血管自主调节功能不全,更易引起大脑缺氧、缺血性改变。本研究中 8 例(53.3%)存在术后早期撤机后因呼吸衰竭需再次气管插管,其中 3 例合并气道狭窄。气管狭窄是先心病常见的合并症之一,此类患儿易出现危及生命的“濒死样阵发性窒息”,因缺氧迅速发生心动过缓甚至心跳骤停而行 CPR,对神经系统亦可产生威胁^[12]。因此,笔者建议先心病手术前最好常规行 CT 气道重建排查气道畸形可能,必要时行围手术期纤维支气管镜检查。

本研究中 73 例患儿神经系统总体预后良好。15 例严重神经系统异常患儿中,3 例死亡,其中 2 例因发生广泛颅内出血处于昏迷状态,1 例因 CPR 出现重度缺氧缺血性脑病(hypoxic-ischemic encephalopathy,HIE)。其余 12 例经高压氧、康复治疗、抗癫痫治疗和(或)神经外科引流治疗后,临床症状完全消失或不同程度改善。

综上所述,先心病体外循环心脏手术后实施程序化神经系统功能监测和评估有利于早期发现术后神经异常;紫绀型先心病患儿手术后近期神经功能异常的发生率显著高于非紫绀型先心病患儿;体外循环时间长和撤机后需再次气管插管是先心病手术后近期发生严重神经系统异常的独立危险因素。但本研究为单中心、回顾性研究,样本量较小,可能存在选择偏倚;此外,本研究的神经功能异常局限于术后近期的变化,缺少中长期神经功能随访资料,其对患儿中、长期生活质量及预后的影响需进一步证实。

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突

作者贡献声明 洪岚岚、范佳杰、邱芸香负责研究的设计、实施和起草文章;洪岚岚、刘明南、张倩男进行病例数据收集及分析;洪岚岚、施珊珊负责研究设计与酝酿,并对文章知识性内容进行审阅

参 考 文 献

- [1] Sherlock RL, McQuillen PS, Miller SP, et al. Preventing brain injury in newborns with congenital heart disease: brain imaging and innovative trial designs [J]. Stroke, 2009, 40 (1): 327–332. DOI:10.1161/STROKEAHA.108.522664.
- [2] Ferry PC. Neurologic sequelae of open-heart surgery in children. An ‘irritating question’ [J]. Am J Dis Child, 1990, 144 (3): 369–373. DOI:10.1001/archpedi.1990.02150270119040.
- [3] Lüders HO, Noachtar S. Atlas and classification of electroencephalography [M]. Philadelphia: Saunders, 2000.
- [4] 张晓晖,何少茹,刘玉梅,等.826 例复杂型先天性心脏病患儿治疗及预后的单中心回顾性研究[J].中华心血管病杂志,2021,49(11):1102–1107. DOI:10.3760/cma.j.cn112148-20210930-00843. Zhang XH, He SR, Liu YM, et al. Treatments and outcomes of complex congenital heart disease: a single center retrospective study of 826 cases [J]. Chin J Cardiol, 2021, 49 (11) : 1102 – 1107. DOI:10.3760/cma.j.cn112148-20210930-00843.
- [5] Marelli A, Miller SP, Marino BS, et al. Brain in congenital heart disease across the lifespan: the cumulative burden of injury [J]. Circulation, 2016, 133 (20) : 1951–1962. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.115.019881.
- [6] Menache CC, du Plessis AJ, Wessel DL, et al. Current incidence of acute neurologic complications after open-heart operations in children [J]. Ann Thorac Surg, 2002, 73 (6) : 1752–1758. DOI:10.1016/S0003-4975(02)03534-8.
- [7] Andropoulos DB, Hunter JV, Nelson DP, et al. Brain immaturity is associated with brain injury before and after neonatal cardiac surgery with high-flow bypass and cerebral oxygenation monitoring [J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 2010, 139 (3) : 543–556. DOI:10.1016/j.jtcvs.2009.08.022.
- [8] Schmitt B, Finckh B, Christen S, et al. Electroencephalographic changes after pediatric cardiac surgery with cardiopulmonary bypass: is slow wave activity unfavorable? [J]. Pediatr Res, 2005, 58 (4) : 771–778. DOI:10.1203/01.PDR.0000180554.16652.4E.
- [9] Limperopoulos C, Majnemer A, Rosenblatt B, et al. Association between electroencephalographic findings and neurologic status in infants with congenital heart defects [J]. J Child Neurol, 2001, 16 (7) : 471–476. DOI:10.1177/088307380101600702.
- [10] Suh SH, Suh DW, Benson C. The degree of anisocoria in pediatric patients with Horner syndrome when compared to children without disease [J]. J Pediatr Ophthalmol Strabismus, 2016, 53 (3) : 186–189. DOI:10.3928/01913913-20160405-07.
- [11] Sakamoto T, Zurakowski D, Duebener LF, et al. Interaction of temperature with hematocrit level and pH determines safe duration of hypothermic circulatory arrest [J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 2004, 128 (2) : 220–232. DOI:10.1016/j.jtcvs.2003.11.070.
- [12] Elliott M, Roebuck D, Noctor C, et al. The management of congenital tracheal stenosis [J]. Int J PeS183–S192. DOI:10.1016/j.ijporl.2003.08.023.

(收稿日期:2022-12-14)

本文引用格式:洪岚岚,范佳杰,邱芸香,等.先天性心脏病术后近期严重神经系统异常的相关因素分析[J].临床小儿外科杂志,2024,23(1):51–55. DOI:10.3760/cma.j.cn101785-202212032-010.

Citing this article as: Hong LL, Fan JJ, Qiu RX, et al. Related factors for postoperative neurologic abnormalities immediately after surgery with cardiopulmonary bypass for congenital heart disease [J]. J Clin Ped Sur, 2024, 23 (1) : 51–55. DOI:10.3760/cma.j.cn101785-202212032-010.