

## · 临床研究 ·

# 深低温停循环术后短暂 神经系统功能不全的危险因素分析

刘 红, 常 谦, 张海涛, 于存涛, 孙晓刚, 钱向阳, 胡盛寿

**[摘要]:**目的 分析深低温停循环术后短暂神经系统功能不全(TND)的危险因素。方法 回顾性分析 2005 年 1 月 ~ 2011 年 6 月 549 例行深低温停循环主动脉弓部手术的患者,按照术后是否发生 TND 分为两组,进行单因素分析,将单因素分析具有统计学差异的变量进行 Logistic 回归多因素分析。结果 术后有 83 例(15.1%)发生 TND, TND 组呼吸机时间、ICU 时间及住院时间延长。单因素分析显示体重指数、马凡综合征、急性主动脉夹层、高血压病史、术前白细胞(WBC)、血清肌酐、急诊手术、体外循环时间、主动脉阻断时间、低流量时间、术中峰值血糖、术中峰值乳酸和 TND 发生显著相关。Logistic 回归多因素分析显示,术前 WBC、血清肌酐、低流量时间及术中峰值血糖是 TND 发生的独立危险因素。结论 术前较高的 WBC、血清肌酐预示着术后 TND 的发生,通过术中控制低流量时间及血糖水平有可能降低 TND 的发生。

**[关键词]:** 深低温停循环; 主动脉弓; 短暂神经系统功能不全

**[中图分类号]:** R654.1 **[文献标识码]:** A **[文章编号]:** 1672-1403(2012)02-0065-04

## Risk factors for temporary neurological dysfunction after deep hypothermic circulatory arrest operation

Liu Hong, Chang Qian, Zhang Hai-tao, Yu Cun-tao, Sun Xiao-gang, Qian Xiang-yang, Hu Sheng-shou  
Department of cardiac surgery, State Key Laboratory of Cardiovascular Disease, Fu wai Hospital,  
National Center for Cardiovascular Diseases, CAMS and PUMC, Beijing 100037, China  
Corresponding author: Chang Qian, Email: chqfw@yahoo.com

**[Abstract]: Objective** To analyze the risk factors for temporary neurological dysfunction (TND) after under deep hypothermic circulatory arrest operation. **Methods** Between January 2005 and June 2011, 549 cases underwent aortic arch replacement with deep hypothermic circulatory arrest were retrospectively analyzed. According to the occurrence of TND, they were divided into two groups. Univariate and multivariate analysis (multiple logistic regression) were used to identify the risk factors. **Results** TND occurred in 83 cases (15.1%). Univariate analysis showed that body mass index, Marfan syndrome, acute aortic dissection, hypertension, white blood cell (WBC), serum creatinine, emergency operation, cardiopulmonary bypass time, aortic cross-clamp time, low-flow perfusion time, the peak intraoperative glucose level and the peak intraoperative blood lactate related to TND significantly. Multiple logistic regression showed that preoperative WBC, serum creatinine and the peak intraoperative glucose level were independent risk factors for TND. **Conclusion** The higher preoperative WBC and serum creatinin level maybe indicate the occurrence of TND, while controlling low-flow perfusion time and intraoperative hyperglycemia maybe can reduce the incidence of TND.

**[Key words]:** Deep hypothermic circulatory arrest; Aortic arch; Temporary neurological dysfunction

深低温停循环技术(deep hypothermic circulatory arrest, DHCA)于 1953 年问世,目前广泛应用于复杂心血管疾病的手术治疗。DHCA 过程中的缺血缺氧环境中枢神经系统损伤难以避免,选择性脑灌注的应用一定程度上降低了神经系统损伤的发生,

目前深低温停循环选择性脑灌注措施已经成熟应用于主动脉疾病的手术治疗,但神经系统损伤仍是术后重要并发症之一,尤其是短暂神经系统功能不全(temporary neurological dysfunction, TND)发生率较高,文献报道为 16.8%、18%<sup>[1-2]</sup>,如何降低神经系统并发症一直是研究的焦点。普遍认为 TND 和术中脑保护相关,因此探讨其危险因素,在改善脑保护措施上具有一定意义。本研究对深低温停循环下行主动脉弓部手术患者进行回顾性分析,探讨影响

作者单位: 100037 北京,中国医学科学院 北京协和医学院  
国家心血管病中心阜外心血管病医院

通讯作者: 常 谦, Email: chqfw@yahoo.com

TND 的独立危险因素。

## 1 资料与方法

**1.1 研究对象** 阜外心血管病医院 2005 年 1 月至 2011 年 6 月深低温停循环 + 逆行选择性脑灌注 (deep hypothermic circulatory arrest plus antegrade selective cerebral perfusion, DHCA + ASCP) 行主动脉弓置换术患者 549 例, 并按照是否发生 TND 分为两组, 排除一期全或次全主动脉置换术患者。

**1.2 麻醉、体外循环及手术方法** 所有手术均在全身麻醉和体外循环下进行。经腋动脉 - 右心房建立体外循环, 鼻温降至 28℃ 时, 完成主动脉近心端的处理。鼻温降至 16 ~ 22℃ 时, 动脉灌注流量减低至 5 ~ 10 ml/(kg · min), 完成主动脉弓部和弓降部手术操作, 此时经右锁骨下动脉行选择性脑灌注, 其他部位为深低温停循环。术中动脉血气监测电解质、血糖及乳酸。其余脑保护措施包括: 头部冰帽降温; 体外循环前及过程中共给予甲泼尼龙 30 mg/kg, 体外循环中硫酸镁 1 g、甘露醇 5 g。

**1.3 重要变量定义** 急性主动脉夹层指发病至手术时间 < 2 周; 急诊手术指入院 24 小时内进行的手术; TND 指术后发生的苏醒延迟、谵妄、意识混乱, 脑 CT 检查无阳性表现, 经神经专科医师做出诊断, 治疗后神经功能可以恢复。

**1.4 统计学处理** 所有资料采用 SPSS 17.0 软件进行统计分析。计数资料采用例数(百分比)描述, 计量资料采用均数 ± 标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 或中位数(四分位数)描述。计数资料组间比较采用卡方检验或 Fisher 精确检验, 计量资料组间比较采用 Student t 检验或秩和检验。将单因素分析差异有统计学意义的变量引入多因素 Logistic 回归分析模型,  $P < 0.05$  为有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 患者一般资料** 549 例临床资料见表 1。

**2.2 TND 的单因素分析** 术后发生 TND 共 83 例 (15.11%), 单因素分析结果显示体重指数、马凡综合征、急性主动脉夹层、高血压病史、术前白细胞 (WBC)、术前血清肌酐、急诊手术、体外循环时间、主动脉阻断时间、低流量时间、术中峰值血糖、术中峰值乳酸和 TND 发生显著相关, 见表 2。

两组术后结果比较显示 TND 组呼吸机时间 [(96.05 ± 98.73) h vs (25.0 ± 48.8) h, ( $P = 0.000$ )]、ICU 时间 [(9.5 ± 7.9) d vs (4.0 ± 3.5) d, ( $P = 0.000$ )] 及术后住院时间 [(18.96 ± 14.16) d vs (13.0 ±

表 1 患者术前和术中资料 ( $n = 549, \bar{x} \pm s$ )

名称	参数
男性(例)	422(76.9%)
年龄(岁)	45 ± 10.6
体重指数(kg/m <sup>2</sup> )	25.0 ± 4.0
A 型主动脉夹层(例)	483(88%)
马凡综合征(例)	87(15.8%)
急性主动脉夹层(例)	311(56.6%)
高血压病史(例)	363(66.1%)
脑卒中史(例)	19(3.5%)
糖尿病史(例)	15(2.7%)
吸烟史(例)	177(32.2%)
外周血管疾病史(例)	100(18.2%)
既往心血管手术(例)	31(5.6%)
既往主动脉介入(例)	11(2.0%)
射血分数 < 40%(例)	6(1.1%)
术前 WBC( $\times 10^9/L$ )	9.1(7.0 ~ 12.3)
术前血清肌酐( $\mu\text{mol/L}$ )	84.7(71.4 ~ 105.7)
急诊手术(例)	166(30.2%)
全弓置换(例)	472(86%)
同期行其他手术(例)	60(10.9%)
体外循环时间(min)	185(163 ~ 220)
主动脉阻断时间(min)	97(80 ~ 117)
低流量时间(min)	23(18 ~ 27)
术中峰值血糖(mmol/L)	11.2(9.8 ~ 13.1)
术中峰值乳酸(mmol/L)	4.3(3.1 ~ 5.6)

6.1) d, ( $P = 0.000$ )] 延长, 具有统计学显著差异, 两组间死亡率无差别 [7.2% vs 3.2%, ( $P = 0.111$ )]。

**2.3 TND 的多因素分析** 将单因素分析具有统计学差异的变量进行 Logistic 回归多因素分析, 结果显示术前 WBC、血清肌酐、术中低流量时间及术中峰值血糖是 TND 发生的独立危险因素, 见表 3。

## 3 讨论

Griep 等在 1975 年开始应用 DHCA 作为主动脉弓替换时的脑保护措施, 从那时起, DHCA 被广泛应用于主动脉弓部手术。为保护神经系统功能和延长停循环时间, ASCP 是一项很有利的辅助措施<sup>[3]</sup>。虽然经过手术技术及术中脑保护措施的不断进步, 脑部并发症仍然是 DHCA 主动脉弓部术后重要并发症之一。既往的研究认为存在永久性神经功能损伤(permanent neurological injury, PNI) 及 TND 两种不同机制的神经系统损伤, 根据 Ergin 等的报道<sup>[4]</sup>,

表 2 TND 的术前术中资料单因素分析( $\bar{x} \pm s$ )

名称	发生 TND(n=83)	未发生 TND(n=466)	P 值
体重指数(kg/m <sup>2</sup> )	26.4 ± 3.9	24.8 ± 4.0	0.001
马凡综合征(例)	5(6.0%)	82(17.6%)	0.008
急性主动脉夹层(例)	69(83.1%)	242(51.9%)	0.000
高血压病史(例)	65(78.3%)	298(63.9%)	0.011
WBC(×10 <sup>9</sup> /L)	12.6(8.8~15.8)	8.6(6.7~11.4)	0.000
术前血清肌酐(μmol/L)	103.9(79.5~134.0)	83.0(70.5~101.1)	0.000
急诊手术(例)	40(48.2%)	126(27.0%)	0.000
体外循环时间(min)	210(183~245)	183(160~215)	0.000
主动脉阻断时间(min)	105(89~1223)	95(77~115)	0.01
低流量时间(min)	24(20~29)	22(18~26)	0.001
术中峰值血糖(mmol/L)	12.8(11.0~15.4)	11.0(9.5~12.6)	0.000
术中峰值乳酸(mmol/L)	5.3(3.9~7.4)	4.2(3.0~5.5)	0.000

表 3 Logistic 回归多因素分析结果( $\bar{x} \pm s$ )

名称	B	P 值	OR	95% CI
WBC(×10 <sup>9</sup> /L)	0.161	0.000	1.175	1.097~1.259
术前血清肌酐(μmol/L)	0.013	0.001	1.013	1.006~1.020
低流量时间(min)	0.040	0.039	1.041	1.002~1.082
术中峰值血糖(mmol/L)	0.011	0.000	0.011	1.005~1.017

PND 具有脑核磁或 CT 的阳性表现,主要为栓塞或出血导致的脑卒中。TND 为术后精神错乱、烦躁、谵妄、意识不清或短暂的帕金森症,但无脑影像学阳性表现,是一种微小和短暂的脑损伤的功能表现,主要和血流中断或低流量灌注及其他因素所致脑缺血性损伤有关,住院期间能够恢复。

既往研究显示年龄、冠心病、急诊手术及停循环时间和 TND 的发生相关<sup>[1-2]</sup>。我们在以往研究的基础上加入了术中代谢紊乱因素,如高血糖及乳酸水平,术前资料加入了反应炎症状态的 WBC 及反应肾脏损伤的指标血清肌酐。研究结果显示术前 WBC、血清肌酐、术中峰值血糖水平及低流量时间是 TND 发生的独立危险因素。未得出文献中的年龄是独立危险因素,可能和本组行深低温停循环弓部手术的患者年龄多集中于 60 岁以下有关。本组患者多为主动脉夹层,合并冠心病较少,与国外行深低温停循环主动脉弓部手术的患者疾病构成不同,因此未得出冠心病是独立危险因素的结论。

主动脉夹层的发生常常伴随着全身炎症反应<sup>[5-6]</sup>。本研究对象中 96% 为主动脉夹层,其中 56.6% 为急性夹层。C 反应蛋白(CRP)和 WBC 是重要的炎症指标并且和炎症反应紧密相关,CRP 被

报道是急性主动脉夹层不良预后和死亡的标记<sup>[7]</sup>。虽然尚无 WBC 和主动脉夹层不良预后相关方面的报道,但在最近一项研究中表明在急性 A 型主动脉夹层中,CRP 水平和 WBC 水平呈正相关,并且 CRP、WBC 水平与发病到住院时间呈负相关<sup>[8]</sup>。主动脉夹层伴随的炎症反应常常会对各个器官系统有影响,在我们的研究中,WBC 是 TND 的独立危险因素,可能说明较严重的术前机体炎症反应对神经系统有一定得影响而和术后 TND 的发生相关。

术中峰值血糖也是术后 TND 的独立危险因素。术中血糖升高属于应激性高血糖,峰值血糖水平可以反映术中应激状况,可以反映术中麻醉、体外循环及外科手术处理的情况,并且高血糖本身对神经系统有毒性作用,无论是动物模型还是临床研究已经表明高血糖和脑缺血性损伤后的不良结果相关<sup>[9-11]</sup>,其潜在机制在人类还不能被确切的证明,在动物模型的研究中提示细胞缺氧过程中的糖无氧代谢导致组织酸中毒,加剧了神经元和神经胶质的损伤<sup>[9]</sup>。也有研究表明在心脏外科患者手术中高血糖和术后不良结果具有相关性,但研究人群多以冠状动脉旁路移植术为主,神经系统并发症未作为主要终点<sup>[12-13]</sup>。目前,尚没有 DHCA 主动脉手术中高

血糖和术后神经系统并发症的相关性研究。

尚无文献报道术前血肌酐水平和术后 TND 相关。除了术前夹层对肾动脉的直接累及所致肾脏供血障碍导致肌酐升高,术前存在各种原因所致的循环不稳定也可导致肾脏灌注不足,严重炎症反应也会有一定得肾脏损伤,或许这些因素和术后发生 TND 相关。

本研究提示 TND 与术中低流量时间相关,和既往文献报道一致<sup>[1-2]</sup>。TND 组呼吸机时间、ICU 时间及住院时间延长,但和院内死亡无相关性,和既往文献结果相一致<sup>[2]</sup>。

随着围术期医学的进步,除了具体生命体征及常规监测指标外,逐渐开始着重于代谢和免疫紊乱的监测和处理。本研究在以往研究的基础上提示术前炎症反应及术中糖代谢紊乱或许是术后发生 TND 的相关因素,对于临床有一定的预测和干预意义。但由于本研究为回顾性分析,论证强度有限,虽具有一定的提示意义,尚需要开展临床前瞻性研究进一步论证。

#### 参考文献:

- [1] Ehrlich MP, Schillinger M, Grabenwoger M, *et al.* Predictors of adverse outcome and transient neurological dysfunction following surgical treatment of acute type A dissection[J]. *Circulation*, 2008, 118(11):2318-2323.
- [2] Fleck TM, Czerny M, Hutschala D, *et al.* The incidence of transient neurologic dysfunction after ascending aortic replacement with circulatory arrest[J]. *Ann Thorac Surg*, 2003, 76(4):1198-1202.
- [3] 王军, 徐志云, 邹良建, 等. 主动脉弓部手术脑保护效果临床分析[J]. *中国体外循环杂志*, 2008, 6(2):90-93
- [4] Ergin MA, Galla JD, Lansman L, *et al.* Hypothermic circulatory arrest in operations on the thoracic aorta. Determinants of operative mortality and neurologic outcome[J]. *J Thorac Cardio-*

*vasc Surg*, 1994, 107(3):788-797; discussion 797-799.

- [5] He R, Guo DC, Estrera AL, *et al.* Characterization of the inflammatory and apoptotic cells in the aortas of patients with ascending thoracic aortic aneurysms and dissections[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2006, 131(3):671-678.
- [6] Kuehl H, Eggebrecht H, Boes T, *et al.* Detection of inflammation in patients with acute aortic syndrome: comparison of FDG-PET/CT imaging and serological markers of inflammation[J]. *Heart*, 2008, 94(11):1472-1477.
- [7] Schillinger M, Domanovits H, Bayegan K, *et al.* C-reactive protein and mortality in patients with acute aortic disease[J]. *Intensive Care Med*, 2002, 28(6):740-745.
- [8] Wen D, Wu HY, Jiang XJ, *et al.* Role of plasma C-reactive protein and white blood cell count in predicting in-hospital clinical events of acute type A aortic dissection[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2011, 124(17):2678-2682.
- [9] Wass CT, Lanier WL. Glucose modulation of ischemic brain injury: review and clinical recommendations[J]. *Mayo Clin Proc*, 1996, 71(8):801-812.
- [10] Lanier WL, Stangland KJ, Scheithauer BW, *et al.* The effects of dextrose infusion and head position on neurologic outcome after complete cerebral ischemia in primates: examination of a model[J]. *Anesthesiology*, 1987, 66(1):39-48.
- [11] Bruno A, Levine SR, Frankel MR, *et al.* NINDS rt-PA Stroke Study Group. Admission glucose level and clinical outcomes in the NINDS rt-PA Stroke Trial[J]. *Neurology*, 2002, 59(5):669-674.
- [12] Doenst T, Wijeyesundera D, Karkouti K, *et al.* Hyperglycemia during cardiopulmonary bypass is an independent risk factor for mortality in patients undergoing cardiac surgery[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2005, 130(4):1144.
- [13] Gandhi GY, Nuttall GA, Abel MD, *et al.* Intraoperative hyperglycemia and perioperative outcomes in cardiac surgery patients[J]. *Mayo Clin Proc*, 2005, 80(7):862-866.

(收稿日期:2012-02-06)

(修订日期:2012-03-23)