

· 论 著 ·

DOI: 10.13498/j.cnki.chin.j.ecc.2020.02.11

神经元烯醇化酶对以脑氧导向 双侧脑灌注弓部手术后神经系统并发症的预测

姜 伟, 李 东, 陈 磊, 王 刚, 王加利, 陈婷婷, 肖苍松, 杨瑞冬, 唐桂春

[摘要]:目的 探究血清神经元烯醇化酶(NSE)对以脑氧为导向的双侧脑灌注弓部手术神经系统并发症的预测价值。**方法** 本研究纳入了2018年12月至2019年12月25例[年龄(49.8±12.0)岁;男性20(80%)]弓部手术患者,以脑氧为导向、双侧脑灌注为脑保护策略,根据术后有无神经系统并发症[包括暂时性神经功能障碍(TND)和永久性神经功能障碍(PND)]分为两组,无神经系统并发症组(n=19)和有神经系统并发症组(n=6),比较两组术前和术后0 h、6 h、24 h血清NSE水平,并用不同时段血清NSE水平对术后神经系统并发症进行预测。**结果** 两组基础脑氧与术中单独脑灌注脑氧无统计学差异($P>0.05$),术后6例(24%)患者出现神经系统并发症(TND=5;PND=1)。术后0 h、6 h、24 h血清NSE均高于无神经系统并发症组($P<0.05$),受试者操作特征曲线分析提示术后24 h血清NSE>29.65 ng/ml提示神经系统损伤,敏感度为0.833,特异度为0.789,曲线下面积0.851(95%CI 0.693~1.000)。**结论** 以脑氧为导向、双侧脑灌注的脑保护方法行弓部手术是安全可行的,术后24 h血清NSE>29.65 ng/ml提示神经系统并发症。

[关键词]: 主动脉弓部手术;体外循环;双侧脑灌注;神经系统并发症;神经元特异烯醇化酶;受试者操作特征曲线;脑保护

Serum neuron-specific enolase level could predict neurological complications after aortic arch surgery with cerebral oxygenation-oriented bilateral antegrade cerebral perfusion

Jiang Wei, Li Dong, Chen Lei, Wang Gang, Wang Jiali, Chen Tingting, Xiao Cangsong, Yang Ruidong, Tang Guichun

Department of Cardiovascular Surgery, First Medical Center of PLA General Hospital, Beijing 100853, China

Corresponding author: Xiao Cangsong, Email: heart301@sina.com

[Abstract]: Objective This study was to investigate the predictive value of serum neuron-specific enolase (NSE) on neurological complications after aortic arch surgery by using cerebral oxygenation-oriented bilateral antegrade cerebral perfusion. **Methods** Twenty-five patients (age 49.8±12.0 years; male 20 (80%)) who underwent aortic arch surgery by using cerebral oxygenation-oriented bilateral antegrade cerebral perfusion were enrolled in this study from January 2019 to December 2019. According to neurologic outcomes (including TND (temporary neurologic dysfunction) and PND (permanent neurologic dysfunction)), patients were divided into two groups. We compared serum NSE levels before and at 0h, 6h, 24h after operation between the two groups, and predicted postoperative neurologic outcomes. **Results** Neurological complications occurred in 6 (24%) patients after surgery (TND=5; PND=1). There was no significant difference between the two groups in basic and intraoperative cerebral oxygenation ($P>0.05$). Serum NSE levels at 0h, 6h, and 24h after the operations in the neurological complications group were higher than those in the non-neurological complications group ($P<0.05$). Receiver-operating characteristic curve analysis showed that the cutoff value of NSE level was 29.65 ng/mL for neurological complications (sensitivity 0.833; specificity 0.789), AUC was 0.851 (95%CI 0.693–1.000). **Conclusion** Cerebral oxygenation-oriented bilateral antegrade cerebral perfusion strategy was safe and feasible for arch surgery. Serum NSE greater than 29.65 ng/mL at 24 hours after the operation indicated adverse neurological complications.

[Key words]: Aortic Arch Surgery; Extracorporeal circulation; Bilateral cerebral perfusion; Neurological complications; Neuron-specific enolase; Receiver-operating characteristic curve; Brain protection

作者单位:北京 100853,中国人民解放军总医院第一医学中心心血管外科

通讯作者:肖苍松,Email: heart301@sina.com

自 20 世纪 70 年代深低温停循环技术和 90 年代选择性脑灌注技术提出以来,主动脉弓部开放吻合手术得到了长足的发展^[1]。但全主动脉弓置换术后 30 天死亡率仍高达 6%~20%^[2-3],神经系统并发症是其主要原因之一^[4]。神经元特异性烯醇化酶(neuron-specific enolase, NSE)除作为小细胞肺癌、神经母细胞瘤、甲状腺髓质癌等肿瘤指标外,由于 NSE 在神经元及神经内分泌细胞的特殊定位,神经系统受损后快速进入脑脊液并入血,也可作为神经系统损伤的标志物^[5],并且国际心肺复苏术后相关指南已经推荐 NSE 作为复苏后神经系统评估的一项指标^[6]。此研究以脑氧饱和度为导向行双侧脑灌注行开放弓部手术,探讨围术期 NSE 与神经系统并发症的关系及其预测价值。

1 资料与方法

1.1 临床资料 2018 年 12 月至 2019 年 12 月在本中心接收弓部手术患者共 37 例,排除不需行开放吻合、术前近一个月内脑梗或脑出血、神经系统肿瘤、小细胞肺癌、神经-肌肉接头疾病、吉兰巴雷综合征、癫痫、帕金森等术前合并症,共纳入 25 例患者,患者术前基线资料见表 1。其中男性 20 例(80%),平均年龄(49.8±12.0)岁,体质量指数(body mass in-

dex, BMI)(26.1±3.3)。所有患者术前行胸主动脉 CT 血管成像(computed tomography aortography, CTA)检查,其中诊断为急性主动脉夹层患者 22 例(88%),并行急诊手术;慢性主动脉夹层 2 例(8%)和弓部瘤 1 例(4%)均行择期手术治疗。术前常规进行经胸超声心动图(transthoracic echocardiography, TTE)评估主动脉瓣反流程度,左室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)为(61.1±8.5)%。对所有患者既往史进行统计,包括高血压、马凡综合征、肾功能不全行血滤治疗进行统计。其中 3 例患者合并心血管手术史,包括 2 例胸主动脉支架植入术后再发慢性夹层,1 例为主动脉瓣置换术后。术后根据有无神经系统并发症分为两组:无神经系统并发症组(NOR 组)19 例,神经系统并发症组[包括暂时性神经功能障碍(TND)和永久性神经功能障碍(PND)]6 例。

1.2 手术方法 术中常规监测患者心电图、手指氧饱和度、上下肢有创血压、鼻咽及肛温,利用近红外光谱法(near-infrared spectroscopy, NIRS)监测脑氧饱和度。手术采用静-吸复合麻醉,单泵双管之一(A 管)与主动脉插管连接,另一灌注端(B 管)与四分支人造血管(Vascutek, Inchinnan, United Kingdom)连接,右心耳插腔房管后建立体外循环,并通

表 1 患者术前基线资料统计表

项目	总数(n=25)	NOR 组(n=19)	TND/PND 组(n=6)	P 值
年龄(岁)	49.8±12.0	50.8±13.0	46.5±8.2	0.453
男性[n(%)]	20(80)	15(80)	5(83)	1.000
BMI	26.1±3.3	25.5±3.1	28.0±3.5	0.112
高血压病[n(%)]	22(88)	16(84)	6(100)	0.554
马凡综合征[n(%)]	1(4)	1(5)	0	-
糖尿病[n(%)]	2(8)	2(11)	0	-
肾功能不全[n(%)]	3(12)	2(11)	1(17)	1.000
血滤[n(%)]	1(4)	0	1(17)	-
脑中风病史[n(%)]	1(4)	1(5)	0	-
心脏手术史[n(%)]	3(12)	3(16)	0	-
冠心病[n(%)]	3(12)	3(16)	0	-
LVEF(%)	61.1±8.5	61.5±9.3	59.7±6.1	0.652
中重度主动脉瓣反流[n(%)]	9(36)	7(37)	2(33)	1.000
器官及肢体灌注不足				
冠脉[n(%)]	1(4)	1(5)	0	-
肾动脉[n(%)]	3(12)	2(11)	1(17)	1.000
四肢[n(%)]	1(4)	0	1(17)	-

过右上肺静脉放置左心引流。采用“弓部优先”吻合,即弓上三支血管优先完成吻合后再阻断升主动脉行心肌保护。吻合时用灌注管对目标血管进行灌注,保证血流供应,吻合完成后即可通过 B 管行双侧全脑灌注。确保双侧脑氧不低于基础值的 15%且 $\geq 55\%$ 为安全底线^[7-8],并以基础双侧脑氧为目标,根据其变化对脑灌注流量进行调节。肛温下降到 25~28℃后开放阻断钳,下半身停循环开放吻合,降主动脉术中支架(Cronus, Microport, Shanghai, China)植入,与四分支血管远端吻合完全排气后开放恢复下半身血供。而对于行半弓置换手术的患者在弓部开放后,用 B 管分出的两个灌注管对无名动脉和左颈总动脉灌注,并维持上述脑氧条件不变。

1.3 NSE 检测 用有分离胶的真空管收集患者术前,术后 0 h、6 h、24 h 血标本,使用生物素化的抗 NSE 抗体和 Ru(bpy)₃²⁺ 标记的抗体,用电化学发光免疫分析法(Cobas 免疫分析仪;罗氏,德国)进行 NSE 测定,此方法可测定的范围为 0.05~370 ng/ml。抽血应轻柔避免溶血,离心血液用血浆进行检测,离心时间小于 1 h,避免破坏红细胞及血小板影响血浆 NSE 结果^[9];如不能立刻进行检测,标本可在 2~8℃ 稳定保存 24 h 且对结果影响较小。

1.4 数据采集 收集患者人口学资料、术前合并症、心血管手术史、合并组织器官灌不良、术前超声检查结果,详见表 1。统计两组患者手术类型,见表 2;术中资料包括体外循环时间、阻断时间、低温停循环时间、基础及脑灌注时脑氧、脑灌注压力及流量、红细胞输入量、最低肛温及鼻咽温、术后资料包括返回心脏 ICU 后苏醒时间、术后呼吸机支持时间、术后新发肾功能不全需持续肾脏替代治疗(continuous renal replacement therapy, CRRT)[术后血清肌酐比基线水平增加两倍、尿量 < 0.3 ml/(kg·h)持续 ≥ 24 h 或无尿 12 h^[10]]。用 Ergin^[11] 等人对不同神经系统事件的定义,术后 TND 包括:拔除气管插管后出现

无定位体征癫痫、神志障碍、谵妄、躁动不安等影像学阴性表现症状,或因上述症状而出现延迟拔管;PND 包括:脑梗塞、脑出血、脊髓缺血等造成明显定位体征或影像学阳性的症状。同时统计术后二次开胸手术、30 d 死亡病例。见表 3。

1.5 统计学方法 使用 SPSS 22.0 及 Graphpad Prism V8.3.0 进行统计学绘图和分析。符合正态分布的连续变量描述为平均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$),非正态分布则报告中位数。对两组正态分布的连续变量的差异性进行 *t* 检验,非正态分布的连续型变量行 Mann-Whitney U 检验。将两组变量的构成比进行 Pearson 卡方检验,当样本量频数小于 5 时,采用 Fisher 精确检验进行比较。对两组患者血清 NSE 用重复测量方差分析进行比较。用受试者-操作特征曲线(receiver-operating characteristic curves, ROC)估计血清 NSE 水平预测神经系统并发症的临界值。

2 结果

2.1 两组患者围术期及手术资料比较 两组患者人口学资料、术前合并症、超声结果、外周器官灌注不足之间无统计学差异($P > 0.05$)见表 1。术后两组患者接受手术种类见表 2,两组双侧基础脑氧、单独脑灌注脑氧、灌注流量、灌注压力、最低肛温及鼻咽温、ECC 时间、主动脉阻断时间、低温停循环时间、红细胞输注量无统计学差异($P > 0.05$)。手术以脑氧为导向,维持两组基础脑氧与术中单独脑灌注脑氧无统计学差异($P > 0.05$)。TND/PND 组苏醒时间、呼吸机支持时间、ICU 时间较 NOR 组延长,存在统计学差异($P < 0.05$),详见表 3。TND/PND 组有 2 例术后因出血行二次探查手术,且术后新发肾功能不全并进行血液滤过治疗。共出现 6 例神经系统并发症,包括 5 例 TND,其中 3 例 TND 因术后躁动不安难以配合而延迟拔除气管插管(>48 h),2 例拔管后出现躁动、谵妄意识改变,出院时除 1 例 TND 仍有

表 2 两组患者接受手术类型[n(%)]

项目	总数(n=25)	NOR 组(n=19)	TND/PND 组(n=6)
升主动脉+半弓(开放吻合)	4(24)	4(21)	0
升主动脉+全弓+降主支架	13(52)	9(47)	4(67)
Bentall+升主动脉+全弓+降主支架	5(20)	3(16)	2(33)
David+升主动脉+全弓+降主支架	3(12)	3(16)	0
同期 CABG	3(12)	3(16)	0
同期 MVR 和/或 TVP	3(12)	2(11)	1(17)

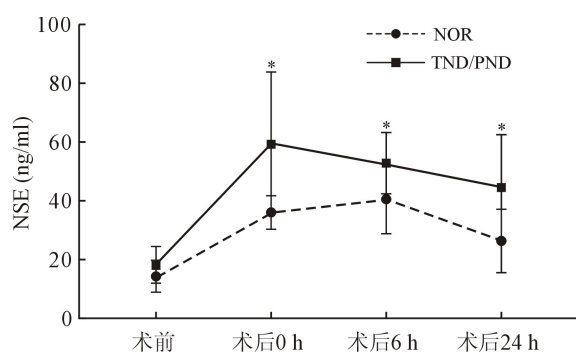
注:CABG:冠状动脉旁路移植术;MVR:二尖瓣置换术;TVP:三尖瓣成形术。

表 3 患者术中和术后资料

项目	总数(n=25)	NOR 组(n=19)	TND/PND 组(n=6)	P 值
基础脑氧饱和度(%)	67.32±4.53	67.26±3.49	67.50±7.37	0.942
脑灌注脑氧饱和度(%)	67.28±5.44	66.53±5.61	70.17±4.36	0.161
脑灌注流量[ml/(kg·min)]	8.3±2.4	8.5±2.5	7.5±2.4	0.372
右上肢血压(mm Hg)	40.0±7.3	38.3±4.4	45.3±12.0	0.217
最低肛温(℃)	25.2±1.4	25.1±1.4	25.8±1.5	0.261
最低鼻咽温(℃)	23.8±1.6	23.9±1.3	23.6±2.4	0.765
体外循环时间(min)	254.1±63.8	247.1±58.3	275.1±80.4	0.363
主动脉阻断时间(min)	184.2±47.9	186.1±48.7	178.1±49.2	0.731
低温停循环时间(min)	39.9±13.8	41.9±14.8	33.8±8.4	0.223
输注红细胞(U)	3.5±3.9	3.2±3.9	4.3±4.1	0.560
苏醒时间(h)	7.0(5,11)	6.5(5.0,8.5)	10.0(6.8,12.5)	0.039
呼吸机支持时间(h)	43.5(22.8,69.3)	40.0(22.5,59.0)	79.0(25,82)	0.007
ICU 时间(d)	4.0(3,6)	4.0(3.0,5.0)	6.0(4.8,17.8)	0.008

明显性格改变,其余 TND 症状消失;1 例 PND 为术后出现脐以下感觉消失、双下肢肌力下降(2 级)。两组均未出现死亡病例。

2.2 NSE 数据分析 重复测量方差分析结果提示两组患者血清 NSE 与时间不存在交互效应($P = 0.081$),术后不同时间点血清 NSE 值不相同($P = 0.000$),两组患者之间血清 NSE 水平有差别($P = 0.000$),见图 1。用 ROC 曲线分析估计术后不同时间点血清 NSE 水平预测神经系统并发症的临界值,其中术后 24 h 血清 NSE 水平预测效能最佳,ROC 曲线面积最大;截断值为 29.65 ng/ml(Youden index 最大),敏感度为 0.833,特异度为 0.789,曲线下面积(area under the curve, AUC)0.851(95%CI 0.693~1.000)见图 2。



注: * 为 $P < 0.05$ 。

图 1 两组患者不同时间点血清 NSE 浓度

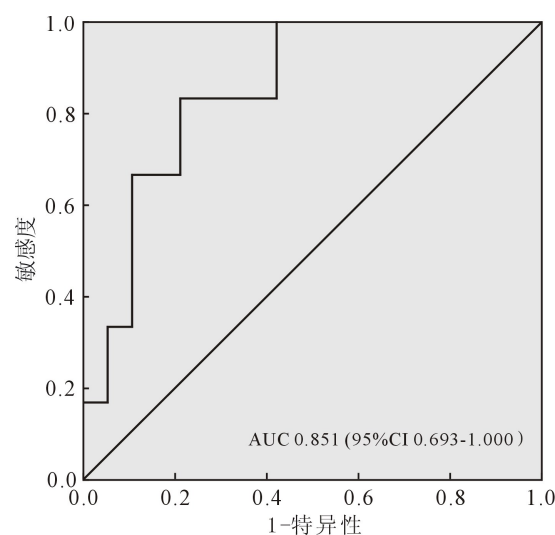


图 2 术后 24 h 血清 NSE 预测术后神经系统并发症 ROC 分析

3 讨论

主动脉弓部手术,尤其是涉及弓部的急性主动脉夹层急诊手术,术后并发症较多,死亡率较高^[12]。如今,选择性顺行脑灌注与远端低温停循环技术结合已经被广泛采用,被认为是安全有效的,并且与远端深低温停循环相比,选择性脑灌注可以在下半身停循环期间使用较高的停循环温度(25~28℃),并取得良好的临床效果^[13-14]。本研究中创新采用“全脑灌注”,通过优先吻合弓上三支血管而达到双侧脑组织更加平衡充分的灌注,因“弓部优先”吻合时心脏并未停跳,因此可明显减短阻断时间,避免因手术

时间过长二次灌注 HTK 液^[15]。两组患者平均远端停循环最低肛温均大于 25℃, 两组间无统计学差异, 且两组平均停循环时间在安全时限内^[16]。

对于顺行脑灌注流量的控制, 世界范围并无统一标准, 可以通过泵流量[5~10 ml/(kg·min)]、桡动脉压力、泵压力调节流量。本研究以脑氧饱和度为导向, 调节患者脑灌注流量, 通过 NIRS 监测脑氧饱和度, 可以提供无创、实时、紧急情况下可实施的监测脑组织灌注效果的方法, 同时脑氧反应了灌注的综合效果, 避免因血容量和血管床对血压的影响, 对灌注流量调节造成干扰。而对于脑氧变化的警戒值, 文献报道多以双侧脑氧不低于基础值的 15% 且 $\geq 55\%$ 为安全界线^[7-8], 在此前提下维持两组患者基础脑氧与单独脑灌注脑氧无统计学差异 ($P > 0.05$), 得到两组间灌注流量、右侧桡动脉灌注压力亦无统计学差异。

主动脉弓部手术本身会增加神经系统损伤的风险, 现有的低温停循环、顺行脑灌注技术会降低该风险^[17]。各个中心报道的神经系统并发症发生率在 0~32.8%, 相差较大^[12]。主动脉夹层注册登记处 (Registry of Aortic Dissections) 注册研究文章报道了 17.1% 患者出现有定位体征的神经功能不全和 15.0% 患者出现昏迷或惊厥等意识障碍。本研究共出现 6 例 (24%) 神经系统并发症, 其中 TND 5 例 (20%), PND 1 例 (4%), 发生率均在报道的范围内。本研究中有术后新发肾功能不全需要血滤治疗 2 例 (8%), 二次开胸止血 2 例 (8%), 术后出现神经系统并发症, 可能与二次转机增加对脏器的打击、麻醉镇静药的代谢障碍在体内蓄积有一定关系。而对于主动脉弓部手术神经系统并发症的定义及分类没有统一的共识和评判的金标准^[12], 是造成各中心报道的术后神经系统并发症发生率出现较大差异原因之一; 同时术后早期由于患者身上带管较多, 不宜进行早期的影像学检查, 造成诊断的延迟及不准确性。而存在于神经系统的特异性酶及蛋白在损伤时释放入血, 可作为早期诊断的生物学标志物^[18]。不同中心也对不同的标志物进行了研究, 如脑型肌酸激酶同工酶、S-100 蛋白、神经丝蛋白等进行研究^[19]。有文献报道即使 CT 或 MRI 没有提示明显的影像学阳性损伤, 神经元受损和血脑屏障的破坏也会使血清中 NSE 升高^[20]。本研究以 Ergin^[11] 等人对心脏手术后不同神经系统事件的定义为诊断标准, 术后 24 h 血清 NSE 为预测指标, 得到预测术后神经系统并发症的截断值为 29.65 ng/ml, 与 Kimura^[19] 等人报告的 34.14 ng/ml 相近。

综上所述, 以脑氧为导向、双侧脑灌注的脑保护方法行弓部手术是安全可行的, 并取得了良好的神经系统结局。术后 24 h 血清 NSE 可作为一个较好的神经系统并发症预测指标。由于本研究为单中心数据, 病历资料收集过程中可能存在回忆偏倚; 同时样本量较少, 并未对 TND、PND 分别进行分析, 待进一步深入研究后可对其进行预测; 个别样本由于 ECC 时间长造成溶血, 影响血清中 NSE 数值准确性; 手术长期安全性及远期效果仍待进一步随访研究。

参考文献:

- [1] Martens A, Beckmann E, Kaufeld T, *et al.* Total aortic arch repair: risk factor analysis and follow-up in 199 patients[J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2016, 50(5): 940-948.
- [2] Nienaber CA, Clough RE. Management of acute aortic dissection [J]. *Lancet*, 2015, 385(9970): 800-811.
- [3] Cefarelli M, Murana G, Surace GG, *et al.* Elective aortic arch repair: factors influencing neurologic outcome in 791 patients[J]. *Ann Thorac Surg*, 2017, 104(6): 2016-2023.
- [4] Ito H, Mizumoto T, Sawada Y, *et al.* Neuroprotective effect of pressure-oriented flow regulation and pH-stat management in selective antegrade brain perfusion during total aortic arch repair[J]. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 2017, 25(4): 565-570.
- [5] Isgro MA, Bottoni P, Scatena R. Neuron-specific enolase as a biomarker: biochemical and clinical aspects[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2015, 867: 125-143.
- [6] Nolan JP, Soar J, Cariou A, *et al.* European resuscitation council and european society of intensive care medicine guidelines for post-resuscitation care 2015: section 5 of the european resuscitation council guidelines for resuscitation 2015[J]. *Resuscitation*, 2015, 95: 202-222.
- [7] Harrer M, Waldenberger FR, Weiss G, *et al.* Aortic arch surgery using bilateral antegrade selective cerebral perfusion in combination with near-infrared spectroscopy[J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2010, 38(5): 561-567.
- [8] Harrington DK, Ranasinghe AM, Shah A, *et al.* Recommendations for haemodynamic and neurological monitoring in repair of acute type a aortic dissection[J]. *Anesthesiol Res Pract*, 2011, 2011: 949034.
- [9] Pahlman S, Esscher T, Bergvall P, *et al.* Purification and characterization of human neuron-specific enolase: radioimmunoassay development[J]. *Tumour Biol*, 1984, 5(2): 127-139.
- [10] Howitt SH, Grant SW, Caiado C, *et al.* The KDIGO acute kidney injury guidelines for cardiac surgery patients in critical care: a validation study[J]. *BMC Nephrol*, 2018, 19(1): 149.
- [11] Ergin MA, Galla JD, Lansman sL, *et al.* Hypothermic circulatory arrest in operations on the thoracic aorta. determinants of operative mortality and neurologic outcome[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1994, 107(3): 788-797.