

· 论 著 ·

DOI: 10.13498/j.cnki.chin.j.ecc.2021.05.05

先天性心脏病术后体外膜氧合支持的 新生儿早期神经发育结果

于新迪, 杨寅愉, 沈 佳, 张 蔚, 董媛媛, 王 伟

[摘要]:目的 总结先天性心脏病术后给予体外膜氧合(ECMO)辅助并存活的新生儿早期神经发育的随访结果。**方法** 回顾性分析 2017~2019 年本院先天性心脏病术后 ECMO 支持的新生儿早期随访资料,包括神经系统功能、心脏基础疾病和生长发育情况。**结果** 随访 ECMO 支持后 1~3 年的 11 例患儿,男 7 例、女 4 例,ECMO 启用时年龄 0~27 d,体重 2.3~4.1 kg。7 例(63.64%)患儿的头颅 MRI 结果有异常,包括陈旧性脑出血 2 例、脑室增大和脑沟加深 4 例、白质减少 1 例。和正常组相比,异常组年龄小、体重低、ECMO 前乳酸浓度高、ECPR 发生率和深低温停循环的比例高($P < 0.05$)。格里菲斯评估发现 11 例患儿的 55 项领域中有 21 项(38.18%)的发育商结果在临界状态以下。**结论** 早期随访结果提示年龄偏低、体重低于 3.5 kg、ECMO 前乳酸浓度高、体外心脏复苏、深低温停循环的新生儿 ECMO 术后神经系统受损的发生率较高,严重影响患儿的预后。但心脏 ECMO 后的神经发育问题有待更深入的远期随访研究。

[关键词]: 新生儿;体外膜氧合;神经发育;先天性心脏病;随访

Early neurodevelopmental outcomes in neonates with extracorporeal membrane oxygenation after operation of congenital heart disease

Yu Xindi, Yang Yinyu, Shen Jia, Zhang Wei, Dong Yuanyuan, Wang Wei

Thoracic & Cardiovascular Surgery Department, Shanghai Children's Medical Center, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200127, China

Corresponding author: Wang Wei, Email: wangwei@scmc.com.cn

[Abstract]: Objective To summarize the early neurodevelopmental outcomes of neonates who were treated with ECMO after operation of congenital heart disease. **Methods** A retrospective analysis was performed on the neurodevelopmental outcomes in neonates who were supported with ECMO in Shanghai Children's medical center from 2017 to 2019. Nervous system function, primary heart disease, and the growth and development were included. **Results** A total of 11 children were followed up for 1 to 3 years after discharge, including 7 males and 4 females, aged from 0 to 27 days and weighting between 2.3 to 4.1 kg. Cranial MRI showed that 7 cases (63.64%) had neurological complications, including 2 cases of intracerebral hemorrhage, 4 cases of ventricular enlargement and sulcus deepening, and 1 case of reduction of the white matter. Compared with the normal group, the abnormal group had lower age, lower body weight (≤ 3.5 kg), higher lactate value before ECMO, higher ratios of ECPR and deep hypothermia circulatory arrest ($P < 0.05$). Intelligence assessment found that 21 of the 55 fields (38.18%) of the developmental quotient were below the critical state. **Conclusion** Early results show that the neonates with lower age, lower body weight (≤ 3.5 kg), higher lactate value before ECMO, higher ratios of ECPR and deep hypothermia circulatory arrest may have a higher incidence of neurological damage after ECMO, which can affect the prognosis of the neonates seriously. However, neonates supported with ECMO for cardiac indications warrant close neurodevelopmental follow-up.

[Key words]: Neonate; Extracorporeal membrane oxygenation; Neurodevelopment; Congenital heart disease; Follow-up

作者单位:200127 上海,上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心心胸外科(于新迪、杨寅愉、沈 佳、张 蔚、王伟),儿童健康管理研究所(董媛媛)

通信作者:王 伟,Email: wangwei@scmc.com.cn

先天性心脏病(congenital heart disease, CHD)患儿术后存在不同程度的发育落后,约有 25%的婴幼儿、50%的新生儿会发生不同程度的中枢神经系统(nervous system, NS)损害;CHD 类型越复杂,患儿的落后就越明显^[1]。对于 CHD 术后出现严重心衰

的患儿来说,体外膜氧合(extracorporeal membrane oxygenation, ECMO)在挽救部分生命的同时也会造成一定的神经系统损害,严重影响新生儿术后的生存质量^[2-3],所以术后患儿的神经智力发育已日益成为临床关注的焦点。但目前国内新生儿 ECMO 后神经发育的研究资料尚不丰富,本研究旨在对本院接受 CHD 纠治术后给予 ECMO 辅助并存活的新生儿的早期随访结果进行总结分析。

1 对象和方法

1.1 对象 2017~2019 年,本中心共有 529 例新生儿进行心脏矫治术。26 例给予 ECMO 支持,占同本新生儿的 4.91%。13 例存活出院,11 例接受系统随访。病种包括肺动脉闭锁 I 期姑息手术 1 例,大动脉转位 6 例,主动脉弓畸形(中断/缩窄)合并室间隔缺损 4 例。10 例行一期根治术,肺动脉闭锁患儿姑息术后半年行二期姑息术。本研究经本院伦理委员会批准(批件号:SCMCIRB-W2021011),所有检查均得到监护人的知情同意。

1.2 随访方法

1.2.1 随访内容 患儿出院后每年接受一次常规临床检查和 NS 随访,包括:①生长发育:通过问答形式了解患儿的日常生活和活动能力以及有无谵妄、抽搐或惊厥发作等。②基础疾病:胸部 X 线片、心电图及心脏超声检查。③神经发育(neurodevelopment, ND):头颅 MRI 检查及 ND 评估。

1.2.2 ND 评估 采用中国版格里菲斯(Griffiths-C)^[4]ND 评估量表对儿童的 ND 情况进行测评。Griffiths 量表延伸修订版包括六个领域,鉴于该组患儿未到 4 岁,故仅评估 A~E 五个领域。①A-运动领域:评估大运动,包括平衡性和协调控制动作能力;②B-个人与社会领域:评估日常生活的熟练性、独立程度和交往的能力;③C-听力和语言领域:评估理解和应用语言的能力;④D-手眼协调领域:评估精细运动的技巧、手部灵巧性和视觉追踪能力;⑤E-表现领域:评估儿童视觉空间能力,工作的速度及准确性。分别计算各领域的得分及总得分,参照量表评分标准得出发育年龄;生理年龄用评估日期与出生日期之差来推算;发育商(development quotient, DQ)=(发育年龄/生理年龄)×100。根据评分结果将 DQ 分十级:非常优秀、优秀、中上等、中等、中下等、临界状态、轻度低下、中度低下、重度低下和极重度低下。患儿的定期测评由获得量表使用资格认证的儿童保健医生在安静的环境下评估完成。

1.3 统计学方法 应用 SPSS 22.0 统计软件进行统计学分析。使用率、百分比描述一般资料,计量资料采用均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较采用独立样本 *t* 检验;计数资料采用例百分比[n(%)]表示,组间使用卡方检验进行分析;评分结果以中位数和四分位间距[Q(Q1, Q3)]表示,使用 Mann-Whitney U 检验。*P* < 0.05 为具有统计学差异。

2 结果

2.1 一般结果 11 例患儿中男 7 例,女 4 例;安装静脉-动脉 ECMO 的年龄为 0~27(7.36±9.24)d,体重 2.3~4.1(3.43±0.49)kg。ECMO 启动前 2 例患儿有心肺复苏(cardiopulmonary resuscitation, CPR)史,ECMO 前乳酸平均水平为(11.43±5.63)mmol/L,辅助的平均时间为(71.91±16.34)h。随访自 2018 年启动,3 例患儿的随访时间为 2 年(均取第二次随访结果),8 例患儿随访时间为 1 年。第一次随访的平均年龄为(1.23±0.69)岁,第二次为(2.26±0.72)岁。

2.2 常规结果 ①生长发育:11 例患儿的胸部 X 线片和心电图无明显异常。1 例接受 CPR、头颅 MRI 和智力测定有异常的患儿家属主诉和同龄儿童相比,患儿的日常生活能力偏弱、性格孤僻、不合群和淡漠。②原发病情况:9 例原发病得到治愈,2 例有不同程度的残余梗阻。

2.3 NS ①头颅 MRI 随访结果显示 4 例患儿为正常(正常组)。7 例(63.64%)有不同程度的 NS 异常(异常组):陈旧性脑出血征象 2 例、脑室增大和脑沟加深 4 例、白质减少 1 例。②ECMO 期头颅 B 超和术后 MRI 的随访结果并不完全一致,其中基本相同的患儿有 3 例。4 例患儿的结果并不匹配,包括术中 B 超显示 NS 出血但术后 MRI 结果显示正常的患儿 1 例,术中 B 超正常术后头颅 MRI 提示陈旧性出血灶的患儿 1 例,术中 B 超正常术后 MRI 提示脑沟加深的患儿 2 例。详见表 1。③Griffiths 量表显示 11 例患儿随访的 55 项领域中有 34 项(61.82%)DQ 的结果在正常范围内。DQ 结果低于临界状态的发生率分别为:运动能力 18.18%、个人与社会能力 36.36%、听力和语言 45.45%、手眼协调能力 36.36%和表现能力 45.45%。除了 A 领域外,异常组其余四个领域的 DQ 评分结果均低于正常组,其中个人与社会能力领域异常组显著低于正常组(*P* < 0.05)。详见表 2。

2.4 其他方面 和正常组相比,异常组在新生儿年

龄、体重、ECMO 前乳酸浓度、体外心肺复苏 (ECMO CPR, ECPR) 发生率和深低温停循环的比例等方面存在统计学差异 ($P < 0.05$)。在 ECMO 时间、心肺转流和阻断时间等方面差异无统计学意义。详见表 3。

表 1 11 例患儿的心脏彩超和神经系统结果

序号	心脏彩超	ECMO 期间头颅 B 超描述	头颅 MRI 的随访结果	随访次数
1	正常	正常	左侧小脑半球、左侧脑室后脚陈旧性出血灶	2
2	正常	右侧额顶叶血肿形成, 约 41 mm×31 mm	右额脑出血术后, 右额软化灶	2
3	肺动脉残余梗阻	正常	脑沟稍深	2
4	正常	左枕脑实质内高回声, 出血 17 mm×11 mm	正常	1
5	正常	正常	正常	1
6	正常	正常	两侧脑室偏大, 两侧额颞脑沟偏深	1
7	正常	右室管膜下出血, 约 11 mm×8 mm	双侧侧脑室后角周围脑白质偏少	1
8	正常	双室管膜下出血, 右侧 7 mm×3 mm, 左侧 5 mm×3 mm	两侧脑室偏大、两侧额颞脑沟加深	1
9	正常	正常	正常	1
10	主动脉残余梗阻	双侧脉络丛及室管膜下出血	左颞下极蛛网膜下腔增宽, 两侧额颞脑沟稍深	1
11	正常	正常	正常	1

表 2 头颅 MRI 正常组和异常组患儿的 Griffiths 评分结果

Griffiths 评分 [M(Q1, Q3)]	正常组 (n=4)	异常组 (n=7)	P 值
A 领域(分)	7(4.75, 7)	7(6, 7)	0.78
B 领域(分)	7(7, 7.75)	5(3, 6)	0.04
C 领域(分)	5(5, 7)	4(3, 7)	0.23
D 领域(分)	6.5(5.25, 7)	6(3, 7)	0.64
E 领域(分)	6.5(5.25, 7)	4(4, 7)	0.23

注: 根据 DQ 的结果将每个等级定义为: 非常优秀 (10 分), 优秀 (9 分), 中上等 (8 分), 中等 (7 分), 中下等 (6 分), 临界状态 (5 分), 轻度低下 (4 分), 中度低下 (3 分), 重度低下 (2 分), 极重度低下 (1 分)

表 3 头颅 MRI 正常组和异常组患儿的临床数据的比较分析

类别	正常组 (n=4)	异常组 (n=7)	P 值
男性 [n(%)]	3 (75)	6 (85.71)	0.65
ECMO 启用时			
年龄 (d)	8 (1.75, 17.25)	4 (1, 10)	0.04
体重 [n(%)]			0.04
≤ 3.5 kg	1 (25)	6 (85.71)	
> 3.5 kg	3 (75)	1 (14.29)	
ECMO 时间 (min)	68.75±11.35	73.40±16.04	0.46
心肺转流时间 (min)	120±13.97	142±34.19	0.40
阻断时间 (min)	79±10.98	84.67±18.56	0.45
ECMO 前乳酸 [n(%)]			0.049
≤ 5 mmol/L	1 (25)	0	
5~10 mmol/L	3 (75)	2 (28.57)	
> 10 mmol/L	0	5 (71.43)	
脑灌注 [n(%)]	1 (25)	1 (14.29)	0.65
深低温停循环 [n(%)]	0	2 (28.57)	0.04
ECPR [n(%)]	0	2 (8.57)	0.04

3 讨论

ECMO 是 CHD 术后发生心衰重要的救治手段,可明显提高患儿存活率,但 ECMO 后的各种并发症,尤其是 NS 后遗症的发生明显降低了存活患者的生活质量^[5]。目前不同文献报道的 NS 损害的发生率各不相同;Polito^[6]等报道新生儿 ECMO 术后 20% 的患儿存在不同程度的 NS 后遗症,Wien^[7]团队的研究结果显示新生儿 ECMO 撤离后脑实质损伤的发生率为 46%、出血性病变为 20% 以及梗塞为 6%。本次研究随访了 11 例新生儿,发现 7 例(63.64%)患儿的头颅 MRI 结果为异常;其中 2 例(18.18%)发生脑实质损伤(均为出血性病变),4 例(36.36%)有脑室增大和脑沟加深现象,1 例为双侧侧脑室后角周围脑白质偏少。

文献报道 ECMO 支持后 NS 发育不良的危险因素有很多,包括 ECMO 本身的作用和 ECMO 前患儿的自身状态^[8]。研究表明早产儿、低体重儿脑出血的发生率比正常新生儿偏高^[9]。Polito^[10]等回顾了体外生命支持组织(ELSO)数据库中新生儿先心术后 ECMO 的数据,发现 ECPR、体重 < 3 kg、辅助前动脉血气 pH < 7.15 是 NS 受损的危险因素。Teale^[11]的研究也提示年龄、高频呼吸机使用、动脉血气 pH、血浆碳酸氢根浓度以及 ECPR 是 ECMO 患儿 NS 受损的独立危险因素。和文献的研究结果相似:本研究发现年龄低、体重 ≤ 3.5 kg、ECMO 前乳酸浓度高、ECPR、深低温停循环的新生儿 ECMO 术后 NS 受损的发生率较高。另外本研究中 ECMO 前乳酸浓度大于 10 mmol/L 的 5 例患儿术后均有不同程度的 NS 异常,可能和 ECMO 前严重的缺血缺氧使脑的自动调节能力范围缩小以及脑组织对抗各种病理生理变化的能力降低等有关。因此对于体重偏低、术中给予深低温停循环、ECMO 前有心跳骤停和长期低心排量综合征状态的新生儿应及时给予神经功能的持续评估。

虽然 ECMO 可挽救部分患儿的生命,但随访结果发现患者的远期神经损害的恢复情况却不容乐观;一项新生儿 ECMO 5 年后的随访显示 42% 的患儿动作能力、体能、行为及认知功能均明显低于正常儿童^[12]。英国团队对新生儿 ND 中长期随访显示随访至 4 岁表现出以下异常:神经功能(60%)、行为(33%)、听力(12%)和视觉(13%);7 岁的结果与 4 岁相似,76% 的患儿认知水平在正常范围内,但在空间能力(26%)、回忆能力和阅读理解方面(39%)存在困难;但该组病例与病情严重程度类似的非 ECMO 治疗患儿比较后未发现两组间有显著差别,由此推测 NS 损害主要与新生儿期的原发疾病及并发症

有关^[13]。本研究结果与文献相似:虽然随访时间 1~3 年不等,但 Griffith 评估发现 11 例患儿的 55 项领域中有 21 项(38.18%)的 DQ 在临界状态以下,在运动能力(18.18%)、个人与社会能力(36.36%)、听力和语言(45.45%)、手眼协调能力(36.36%)和表现能力(45.45%)等方面存在一定的困难;另外和正常组相比,异常组四个领域的 DQ 评分结果均偏低,尤其在个人与社会能力领域方面明显低于正常组。以上综合来看 ECMO 患儿术后更多的存在运动、语言、学习和社交等问题,由此导致后续的学习差、人际关系紧张及认知行为等系列连锁反应。

Schiller^[14-16]等的随访发现对在行为或集中精力方面存在问题的患儿进行后天的主观训练,患者在语言速度、视觉空间和记忆等方面会有所好转,但随着身体的发育,凸显的缺陷概率也会较前增加。所以当这些新生儿成年后,ND 的障碍会限制他们的教育成就、就业能力、心理发育和生活质量。因此在围 ECMO 期要给予足够重视、早期判断和积极干预;根据情况补充各种凝血物质并定期复查头颅 B 超,根据颅内出血量的多少、血肿大小和近红外光谱指数决定继续或终止 ECMO 辅助;若血肿较大产生压迫症状,完善评估后可考虑神经外科手术。有文献研究结果提示密集的随访及有效的干预可显著降低术后的病死率和提高患者的存活质量^[17],由于婴幼儿脏器功能有着强大的可塑性及修复性,所以 ECMO 术后的新生儿更需要及时干预和系列补救措施来进一步降低其后遗症带来的损害。

本次研究为单中心随访研究,样本量较少,时间偏短,结果可能存在偏倚,仍需进行较大样本量及更长时间的随访以期发现影响 ND 的独立危险因素,及时干预从而改善 ECMO 患儿的生存质量。

4 总结

虽然 ECMO 是心肺功能支持的有效方法,但 NS 后遗症的发生率较高。本文初步发现年龄偏低、体重低于 3.5 kg、ECMO 前乳酸浓度高、ECPR、深低温停循环的新生儿 ECMO 术后 NS 受损的发生率偏高,严重影响患儿的预后。对于心脏 ECMO 后的神经发育的长远问题有待更深入的中远期随访研究。

参考文献:

- [1] Ribera I, Ruiz A, Sanchez O, et al. Multicenter prospective clinical study to evaluate children short-term neurodevelopmental outcome in congenital heart disease (children NEURO-HEART): study protocol[J]. BMC Pediatr, 2019, 19(1): 326.