

· 综 述 ·

体外循环温度管理及相关神经系统保护的研究进展

刘 刚,朱 贤(综述),吉冰洋,龙 村(审校)

[关键词]: 体外循环;血液;神经系统;保护

[中图分类号]:R654.1 [文献标识码]: A [文章编号]:1672-1403(2012)03-0189-04

伴随着心外科手术和体外循环(cardiopulmonary bypass, CPB)技术的飞速发展,患者术后各种并发症的发生率和死亡率都稳步下降,然而中枢神经系统并发症的发病率和死亡率仍然很高,低温作为心脏手术期间的主要脏器保护手段一直被广泛应用,然而 90 年代初期,有研究指出低温的弊端以及对脏器保护的局限性,常温和浅低温转流技术得到广泛应用^[1],随后大量研究表明精确的温度监测与调控对于 CPB 过程中多脏器功能的保护有着重要意义。本文主要针对 CPB 期间的温度管理策略对神经系统的影响作一综述。

1 神经系统损伤概况及危险因素

CPB 术后神经功能并发症主要包括认知功能障碍,人格和行为的改变以及中风。认知功能障碍(cognitive dysfunction)是神经并发症中最常见的一种,相关资料显示:患者术后 1 个月内的发生率可高达 30%~65%,5 个月的发生率达到 20%~40%^[2]。中风在神经功能障碍中最容易被诊断,但是预后较差,有文献报道,低风险患者中风的发生率通常在 1%~3%,当有危险因素存在时,中风的发生率可高达 8%^[3]。目前,对于神经系统损伤的判断主要依赖于临床体格检查,以及 CT、MRI 等相关技术,然而对于手术后的患者,特别是急性期患者,往往处于昏迷状态,血流动力学不稳定,呼吸机辅助呼吸,并不能接受相应的检查,因此,一些临床症状较轻的神经系统并发症可能会被忽略,加上目前对神经并发症的分类并没有一个统一的标准,各文献的统计数据差异较大,有研究表明血清中的 S100 β 是一个有效的预测因子,可反映神经系统的损害程度,评价神经功能恢复程度及相关治疗的有效性^[4]。

2 CPB 过程中的温度管理策略

2.1 低温 目前心外科手术中对低温的应用主要包括两个方面:全身低温,局部低温。下面主要就这两个方面对低温的一些基本应用及相关热点展开讨论。

2.1.1 全身低温 全身低温是一种有效的器官保护措施,尤其是对于神经系统,大量动物试验和临床试验表明,低温状态下大脑的代谢率下降,氧耗和 ATP 消耗减少,兴奋性神经递质谷氨酸的释放减少,从而避免了氧化应激和脂质过氧化物的损伤。最近的研究表明,低温可以改变基因的表达^[5-6]。除神经系统外,低温对于机体其他器官也有相应的保护作用^[7]。低温在保护机体的同时,也会产生一系列的有害作用,包括凝血机制的紊乱,氧解离曲线左移,末梢血管灌注不足,机体免疫反应受到抑制而诱发伤口感染,血清电解质紊乱,心肌收缩功能障碍等,当温度下降至 25~32℃,血小板出现可逆性功能障碍,并且抑制凝血因子的激活^[8]。

全身低温根据温度的不同可分为浅低温(32~35℃),中低温(26~31℃),深低温(20~25℃)和超深低温(<20℃)。深低温停循环(deep hypothermic circulatory arrest, DHCA)主要应用于小儿复杂性先天性心脏病和成人大血管手术中,温度的大幅度降低可以降低脑代谢率,从而延长脑耐受缺血缺氧环境的时间,但即便如此, DHCA 术后相关神经系统并发症仍较为常见,有文献指出: DHCA 是小儿神经系统损伤的三大因素之一(另两项是先天性心脏病和遗传)^[9]。脑灌注是目前 DHCA 脑保护的研究热点,主要应用方式包括:顺行脑灌注,逆行脑灌注,深低温间断停循环等。但是,无论是哪种方式,脑灌注在临床上的应用仍不规范,灌注流量、灌注压力、灌注温度以及灌注方式目前都没有统一标准,还需要进一步的临床验证^[10]。

浅低温和中低温在目前的心外科手术中使用较

作者单位: 100037 北京:北京协和医学院 中国医学科学院
阜外心血管病医院体外循环科

通讯作者: 吉冰洋, E-mail: dr. ji. cpb@yahoo. com

为普遍。但是一直以来关于低温和常温哪种方式能更好的保护神经系统的争议从未停止。杜克大学将 300 名接受冠状动脉旁路移植术 (coronary artery bypass graft, CABG) 患者分为低温组 (28 ~ 30 °C) 和常温组 (35.5 ~ 36.5 °C), 并对其中 227 名患者术后 6 周的神经功能进行测试, 结果表明, 低温并没有为患者带来更好的神经保护作用^[11]。Boodhwani 等^[12]进行了一项随机对照双盲试验, 在排除了复温快慢的因素下对常温 CABG 和低温 CABG 进行了研究分析, 并在术中采用多普勒超声检测大脑中动脉栓子情况, 结果表明, 持续的浅低温并未对患者神经系统的预后产生保护作用。在最近的一篇文献中, 作者对 44 项常温 CPB 和低温 CPB 的随机对照研究进行系统分析后, 得出结论: 低温 CPB 患者术后血制品的使用量明显增多, 然而在术后脑血管事件, 认知功能障碍, 房颤, 感染, 主动脉内球囊反搏 (intra-aortic balloon pump, IABP) 的使用率, 急性肾损伤以及正性肌力药物的使用等方面两者均无明显差异^[13]。从目前的各项研究来看, 常温 CPB 可以明显减少患者术后血制品的使用量, 但是其他方面二者并没有区分出明显优劣, 如何选择合理的温度还需要进一步研究。

2.1.2 局部低温 目前有关局部低温的争论主要集中在常温停搏液和低温停搏液方面。早期 CPB 过程中均采用低温停搏液灌注, 然而有数据表明, 常温下停跳的心脏, 每 100 g 心肌每分钟需要 2.2 ml 氧气, 而在 11°C 深低温情况下, 每 100 g 心肌每分钟需要 1.6 ml 氧气^[9], 可以看出, 低温对心肌氧耗的减少并不明显, 另一方面, 低温条件下, 心肌各种活性酶受到抑制, 心肌细胞易发生水肿, 细胞膜电位以及膜内外传导功能受到损害, 患者术后心功能的恢复延缓^[14]。Pouard 等^[15]研究发现在大动脉调转手术中应用常温停搏液, 患儿术后血清心肌酶含量明显下降, 气管插管时间明显减少, 但是在 ICU 时间上并没有明显减少。Fan 等^[16]进行的 meta 分析表明, 应用常温停搏液患者术后心指数明显升高, 而血清中激酸激酶同工酶 (CKMB) 和肌钙蛋白等明显减少。但是在死亡率, IABP 使用率, 房颤发生率, ICU 时间等相关临床指标上并无明显差异。然而, 最近一项针对高危患者的回顾性研究显示: 温血停搏液组患者在心肌损伤指标 [CKMB, 肌钙蛋白 T (cTnT)]、围术期心血管事件发生率以及 30 天死亡率明显高于冷血停搏液组^[17]。虽然目前应用常温停搏液临床病例日益增多, 且大有代替低温停搏液的趋势^[9], 但是, 目前仍然缺乏令人信服的临床证据

来支持常温停搏液的应用, 权衡利弊, 选择合适的停搏液仍是各国学者研究的重点。

2.2 围 CPB 期高体温 心脏术后温度的管理和 CPB 期间温度管理有着同等重要的意义。心脏术后发生高温可以导致神经细胞代谢功能的恢复延缓, 氧自由基增加, 细胞内酸中毒, 血脑屏障受损, 脑缺血面积增加, 神经功能损害加重, 死亡率上升。此外, 高温还可以抑制蛋白激酶活性, 降低细胞结构的稳定性^[18]。Grocott 等^[19]认为术后积极干预, 避免过高的体温可以明显改善神经系统的预后。在一项系统评价中, 大量文献均表明患者术后并发症和死亡率与体温升高密切相关^[20]。另一项证据显示, 高温是判断卒中患者和脑损伤患者预后的重要因素, 如果患者在入院后七天里体温始终维持在较高水平, 则表明患者预后较差, 这也从一个侧面反映了高体温对神经系统的危害性^[21]。虽然术后高体温与神经系统并发症的相关程度到底有多大目前并不明确, 但是, 采用恰当的措施避免高温仍是脑保护的有效措施之一^[8]。

2.3 复温

2.3.1 复温速率 脑的血流极为丰富, 而且动脉插管的位置较为接近颈动脉, 故脑对机体温度反应灵敏, 有文献报道鼻咽-颈静脉球部温度差可达 2°C^[22], 这种生理状态导致复温时由于过快的复温速率而发生脑局部高温, 且易被忽视。Newman 等^[23]最早提出复温速率对于认知功能的重要性。他们的实验表明在老龄患者中, 平均动脉压 (MAP) 和复温速率对于术后神经系统并发症的影响仍具有重要意义, 当 MAP 低于 50 mm Hg 或复温速率过快时, 老龄患者术后认知功能障碍的发生明显增加。Grigore 等^[24]研究表明缓慢复温可以明显降低患者停机后脑局部温度的峰值, 神经系统并发症也显著减少。他们还提出, 糖尿病患者脑神经自主调节功能下降, 降低复温速率可能更有利于这类患者术后的恢复。也有文献质疑了复温速率在影响神经功能的过程中所扮演的角色, 作者在文中指出, 复温速率对大脑的影响归根结底还是高温因素的作用, 而其本身并不是神经功能损害的因素之一, 减慢复温速率的方式可能并不会对神经系统起到有效的保护作用^[25]。

2.3.2 复温目标温度 Grigore 等^[3]在最近发表的一篇综述中提出对于风险较高的患者可以采用低温停机的方式, 一方面可以减少 CPB 时间, 另一方面可以避免脑局部高温。然而这种温度管理方式却引起了较大的争议, Cook^[25]在随后的一篇文章中提出

了自己与之相反的看法,他认为低温停机时,由于身体各部分复温不均匀,患者体温在手术结束后会继续下降,所以对于大多数在 34 ~ 35℃ 停机的患者回 ICU 后,身体温度可能会更低,从而引起一系列低温相关的并发症。

2001 年, Nathan 等进行了一项随机对照试验,将 223 名患者根据复温的温度不同(34℃ 和 37℃)随机分为两组,并对患者术后 1 周和 3 个月的功能进行测试,测试的指标主要包括记忆力、注意力,精神活动灵敏度;术后结果显示:1 周时,34℃ 组患者认知功能障碍发生率为 48% 优于 37℃ 组患者的 62%, 3 个月时,34℃ 组患者检测结果同样优于 37℃ 组^[26]。随后 Nathan 等^[27]对其中的 131 名患者进行了 5 年的随访,2007 年发表的随访结果表明,两组患者在认知功能障碍发生率上并无明显差异。同年, Nathan 等进行了另一项随机对照双盲试验,选取 267 名择期行 CABG 患者随机分为两组,一组降温至 34℃,另一组手术过程维持 37℃,停机时均不做复温处理,试验结果表明,降温组患者并无明显神经功能改善^[28]。然而 Sahu 等^[29]认为复温至 33℃ 时停机可以减少神经功能损害,是一种简单实用的温度管理策略。还有学者提出观点:患者发生术后认知功能障碍可能与患者个人因素关系更为密切,而与手术过程中的缺血状态并无明显相关性^[30]。由于低温的目的在于提高脑对缺血缺氧的耐受能力,如果这项假说成立,那么低温停机的优势便大大降低。目前,临床上应用较多的仍然是常温停机,至于低温停机的临床效果仍需要更多的临床证据来支持。

2.4 优化温度管理的方法 心脏手术期间常用的温度监测部位有颈静脉球部(JB),鼻咽,食道,膀胱和直肠;而 JB 温度被认为与脑温最为接近^[31]。Kaukuntla 等^[32]对各种温度监测方法的优劣进行评估后认为 JB 温度对大脑温度的反映更加精确,而鼻咽温度更加简便安全,而在复温期间,所有外周温度监测位点对脑温度的检测都存在一定的误差,应注意防止脑局部高温。最近有一些文献报道一种新型的耳机型红外线鼓膜温度计(earphone-type infrared tympanic thermometer, IRT),能更精确的反应大脑的温度,并且可以比较左右大脑温度的不同。虽然这种装置的临床依据仍然不足,但是其应用前景仍然值得期待^[33-34]。总得来说,JB 温度监测由于操作不便且有风险,故目前仍以鼻咽温度代替,但是应在复温时严格控制温度,以免产生脑局部高热。

合理的温度调节在患者术后的恢复过程中起到

重要作用,目前手术过程中温度调节的措施主要有:①手术室温度;②体表变温毯;③水浴箱;④心肌灌注液的温度。也有国外文献报道一些其他的温度调节措施^[35]。有文献报道了一些新型复温设备,包括冷暖温度管理系统(Arctic Sun Temperature Management System)、热空气对流交换器(forced-air convective warmers)等,手术过程中,患者可以在低温条件下停机,然后应用这些设备可以进行有效的复温,这样,一方面可以减少 CPB 的时间,另一方面可以使患者复温过程更加均匀,避免复温过程中大脑温度过高以及停机后体温下降的情况^[36-37]。但是,这些设备目前国内外均没有广泛应用。

心外科术后神经系统的并发症是一个多因素,多系统的过程,合理的温度管理虽然不能完全避免术后认知功能障碍的发生,但其对神经系统保护的积极意义已达成共识。随着各种医疗技术和医疗设备的进步,寻找一个合理的温度管理策略,避免温度相关神经系统并发症仍是各国学者今后研究的热点。

参考文献:

- [1] Salerno TA, Houck JP, Barrozo CA, *et al.* Retrograde continuous warm blood cardioplegia: a new concept in myocardial protection [J]. *Ann Thorac Surg*, 1991, 51(2): 245-247.
- [2] Hogue CW Jr, Palin CA, Arrowsmith JE. Cardiopulmonary bypass management and neurologic outcomes: an evidence-based appraisal of current practices [J]. *Anesth Analg*, 2006, 103(1): 21-37.
- [3] Grigore AM, Murray CF, Ramakrishna H, *et al.* A Core Review of Temperature Regimens and Neuroprotection during Cardiopulmonary Bypass: Does Rewarming Rate Matter [J]? *Anesth Analg*, 2009, 109(6): 1741-1751.
- [4] Yordan T, Erenler AK, Baydin A, *et al.* Usefulness of S100B protein in neurological disorders [J]. *J Pak Med Assoc*, 2011, 61(3): 276-281.
- [5] Holzer M. Targeted temperature management for comatose survivors of cardiac arrest [J]. *N Engl J Med*, 2010, 363(13): 1256-1264.
- [6] Yenari M, Kitagawa K, Lyden P *et al.* Metabolic downregulation: a key to successful neuroprotection [J]? *Stroke*, 2008, 39(10): 2910-2917.
- [7] 龙村. 体外循环学 [M]. 北京: 人民军医出版社, 2005, 27-36.
- [8] Campos J M, Paniagua P. Hypothermia during cardiac surgery [J]. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*, 2008, 22(4): 695-709.
- [9] Durandy Y. Warm Pediatric Cardiac Surgery: European Experience [J]. *Asian Cardiovasc Thorac Ann*, 2010 18(4): 386-395.
- [10] Elmistekawy EM, Rubens FD. Deep hypothermic circulatory arrest: alternative strategies for cerebral perfusion. A review

- article [J]. *Perfusion*, 2011, 26(S1): 27 - 34.
- [11] Grigore AM, Mathew J, Grocott HP, *et al*. Prospective randomized trial of normothermic versus hypothermic cardiopulmonary bypass on cognitive function after coronary artery bypass graft surgery[J]. *Anesthesiology*. 2001, 95(5): 1110 - 9.
- [12] Boodhwani M, Rubens F, Wozny D, *et al*. Effects of sustained mild hypothermia on neurocognitive function after coronary artery bypass surgery: a randomized, double - blind study [J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2007, 134(6): 1443 - 50.
- [13] Ho KM, Tan JA. Benefits and risks of maintaining normothermia during cardiopulmonary bypass in adult cardiac surgery: a systematic review [J]. *Cardiovasc Ther*, 2011, 29(4): 260 - 279.
- [14] Salerno TA. Warm heart surgery: reflections on the history of its development [J]. *J Card Surg*, 2007, 22(3): 257 - 259.
- [15] Pouard P, Mauriat P, Ek F, *et al*. Normothermic cardiopulmonary bypass and myocardial cardioplegic protection for neonatal arterial switch operation [J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2006, 30(5): 695 - 699.
- [16] Fan Y, Zhang AM, Xiao YB. Warm versus cold cardioplegia for heart surgery: a meta - analysis [J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2010, 37(4): 912 - 919.
- [17] Liakopoulos OJ, Kuhn EW, Choi YH, *et al*. Myocardial protection in cardiac surgery patients requiring prolonged aortic cross - clamp times: a single - center evaluation of clinical outcomes comparing two blood cardioplegic strategies [J]. *J Cardiovasc Surg (Torino)*, 2010, 51(6): 895 - 905.
- [18] Nussmeier NA. Management of temperature during and after cardiac surgery[J]. *Tex Heart Inst J*, 2005, 32(4): 472 - 476.
- [19] Grocott HP, Mackensen GB, Grigore AM, *et al*. Postoperative hyperthermia is associated with cognitive dysfunction after coronary artery bypass graft surgery [J]. *Stroke*. 2002, 33(2): 537 - 541.
- [20] Shann KG, Likosky DS, Murkin JM, *et al*. An evidence - based review of the practice of cardiopulmonary bypass in adults: a focus on neurologic injury, glycemic control, hemodilution, and the inflammatory response [J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2006, 132(2): 283 - 290.
- [21] Polderman KH. Keeping a cool head: How to induce and maintain hypothermia[J]. *Crit Care Med*, 2004, 32(12): 2558 - 2560.
- [22] Nussmeier NA, Cheng W, Marino M, *et al*. Temperature during cardiopulmonary bypass: the discrepancies between monitored sites [J]. *Anesth Analg*, 2006, 103(6): 1373 - 1379.
- [23] Newman MF, Kramer D, Croughwell ND, *et al*. Differential age effects of mean arterial pressure and rewarming on cognitive dysfunction after cardiac surgery [J]. *Anesth Analg*, 1995, 81(2): 236 - 242.
- [24] Grigore AM, Grocott HP, Mathew JP, *et al*. The rewarming rate and increased peak temperature alter neurocognitive outcome after cardiac surgery [J]. *Anesth Analg*, 2002, 94(1): 4 - 10.
- [25] Cook DJ. CON: Temperature regimens and neuroprotection during cardiopulmonary bypass: does rewarming rate matter [J]? *Anesth Analg*, 2009, 109(6): 1733 - 1737.
- [26] Nathan HJ, Wells GA, Munson JL, *et al*. Neuroprotective effect of mild hypothermia in patients undergoing coronary artery surgery with cardiopulmonary bypass: a randomized trial [J]. *Circulation*, 2001, 104 (12 Suppl 1): 185 - 191.
- [27] Nathan HJ, Rodriguez R, Wozny D, *et al*. Neuroprotective effect of mild hypothermia in patients undergoing coronary artery surgery with cardiopulmonary bypass: five - year follow - up of a randomized trial [J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2007, 133(5): 1206 - 1211.
- [28] Boodhwani M, Rubens F, Wozny D, *et al*. Effects of sustained mild hypothermia on neurocognitive function after coronary artery bypass surgery: a randomized, double - blind study [J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2007, 134(6): 1443 - 1450.
- [29] Sahu B, Chauhan S, Kiran U, *et al*. Neurocognitive Function in Patients Undergoing Coronary Artery Bypass Graft Surgery with Cardiopulmonary Bypass: The Effect of Two Different Rewarming Strategies [J]. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2009, 23(1): 14 - 21.
- [30] Cook DJ, Huston J 3rd, Trenery MR, *et al*. Postcardiac surgical cognitive impairment in the aged using diffusion - weighted magnetic resonance imaging [J]. *Ann Thorac Surg*, 2007, 83(4): 1389 - 1395.
- [31] Wagner KR, Zuccarello M. Local brain hypothermia for neuroprotection in stroke treatment and aneurysm repair [J]. *Neurol Res*, 2005, 27(3): 238 - 245.
- [32] Kaukuntla H, Harrington D, Bilkoo I, *et al*. Temperature monitoring during cardiopulmonary bypass - do we undercool or overheat the brain [J]? *Eur J Cardiothorac Surg*, 2004, 26(3): 580 - 585.
- [33] Kiya T, Yamakage M, Hayase T, *et al*. The usefulness of an earphone - type infrared tympanic thermometer for intraoperative core temperature monitoring [J]. *Anesth Analg*, 2007, 105(6): 1688 - 1692.
- [34] Masamune T, Yamauchi M, Wada K, *et al*. The usefulness of an earphone - type infrared tympanic thermometer during cardiac surgery with cardiopulmonary bypass: clinical report [J]. *J Anesth*, 2011, 25(4): 576 - 579.
- [35] Aiyagari V, Diringer MN. CoolGard/Cool Line catheter system [J]. *Neurocrit Care*, 2004, 1(2): 209 - 211.
- [36] Grocott HP, Mathew JP, Carver EH, *et al*. A randomized controlled trial of the Arctic Sun Temperature Management System versus conventional methods for preventing hypothermia during off - pump cardiac surgery [J]. *Anesth Analg*, 2004, 98(2): 298 - 302.
- [37] Insler SR, Bakri MH, Nageeb F, *et al*. An evaluation of a full - access underbody forced - air warming system during near - normothermic, on - pump cardiac surgery [J]. *Anesth Analg*, 2008, 106(3): 746 - 750.

(收稿日期: 2011-11-21)

(修订日期: 2011-12-16)