

· 综 述 ·

DOI: 10.13498/j.cnki.chin.j.ecc.2022.02.14

小儿围心脏手术期脑保护策略的研究进展

张智轩, 莫绪明

[摘要]: 脑损伤是体外循环术后的主要并发症之一,影响患者术后长期的生活质量,一直是大家关注的重点。小儿作为体外循环患者中的特殊群体,大多为先天性心脏病患者,在胎儿时便可能存在脑发育不全,对于手术相关的脑损伤也更为敏感。因此对于这些先天性心脏病患儿,脑保护策略显得尤为重要。本文将从诊断与监测技术、术中管理、循环设备以及药物研究等方面对先天性心脏病小儿围手术期脑保护策略的研究进展进行综述。

[关键词]: 脑损伤;脑保护;体外循环;小儿;先天性心脏病;围手术期

Research advances of perioperative brain protection strategies in children with cardiopulmonary bypass

Zhang Zhixuan, Mo Xuming

Department of Thoracic & Cardiovascular Surgery, Affiliated Children's Hospital, Nanjing Medical University, Nanjing 210000, China

Corresponding author: Mo Xuming, Email: mohsuming15@sina.com

[Abstract]: As one of the main complications after cardiopulmonary bypass (CPB), brain injury has a long-term effect on the quality of patients' life and has always been our major concern. Representing the special group of patients who need CPB, children are mostly born with congenital heart diseases (CHD). They may experience brain hypoplasia in the fetus, which makes them more sensitive to surgically related brain injury. Therefore, brain protection strategy is particularly important for children with CHD. This article will review the progress of perioperative brain protection strategies in children with CHD from the aspects of diagnostic and monitoring technology, intraoperative management, circulation equipment and drug research.

[Key words]: Brain injury; Brain protection; Cardiopulmonary bypass; Pediatrics; Congenital heart disease; Perioperative period

人脑发育从孕 3 周开始并持续到成年早期,出生后第一年脑容量增加约一倍,是神经系统发育最关键的时期^[1]。部分先天性心脏病(简称先心病)胎儿期便会因脑氧合不足而导致脑容量下降,出生后长期的行为认知功能也可能落后于同龄儿^[2-3]。对于一些复杂的先心病患儿,大多要在出生后半年内行体外循环手术治疗,这更增加了脑损伤的风险。近年来,随着术前患儿评估的完善、手术以及麻醉技术的进步以及术后监护水平的提高,先心病小儿体外循环术后远期存活率明显提高,但脑损伤作为术后主要的并发症,严重影响患儿术后生活质量。脑保护策略在这段时间内有了很大进展:随着近红外光谱(near infrared spectrum, NIRS)、磁共振成像

(magnetic resonance imaging, MRI)等技术的应用,脑损伤的识别和检测成为近期的研究热点;术中可控制指标如灌注压、温度等对脑损伤的影响也在不断探索;同时,循环设备的优化、相关药物脑保护作用的研究也有很大进展。

1 小儿心脏围手术期脑损伤现状及机制

体外循环术后脑损伤在成人患者中主要表现为隐性脑卒中,发病率高达 50%,但在儿童患者中却并不常见^[4]。先心病患儿最常见的脑损伤为脑白质损伤,其中包括弥漫性脑白质损伤如弥漫性胶质增生,局灶性脑白质损伤如脑室周围白质软化灶。据统计有大约 20%的先心病患儿术前脑核磁提示存在脑白质损伤,有大约 40%的患儿术后出现新发脑白质损伤,发病率与术前脑成熟度、先心病的类型、是否行主动脉弓部手术以及体外循环的时长有

作者单位: 210008 南京,江苏南京医科大学附属南京市儿童医院

通信作者: 莫绪明, Email: mohsuming15@sina.com

关^[5-6]。脑损伤随着患儿年龄的增长会表现为学龄期认知功能的下降以及成年后的痴呆倾向,这一特点在紫绀型先心病患者中尤为明显^[3]。

围手术期脑损伤的发生与术前长期的脑缺氧状态以及神经系统的脆弱性的增加密不可分。研究发现复杂严重先心病患儿在胎儿期便存在脐静脉氧含量和升主动脉氧饱和度的降低,进而造成他们的脑摄氧量低于正常小儿,这可能是他们脑容量下降以及脑发育成熟度减低的主要原因^[2]。脑发育成熟度降低的主要表现是少突胶质细胞髓鞘形成障碍,动物实验发现缺氧以及继发的炎症反应抑制少突胶质细胞的成熟,而这种少突胶质细胞对体外循环过程的缺血缺氧以及再灌注损伤尤其敏感^[7]。此外,体外循环术中的炎症反应、血液稀释、温度变化以及围手术期血流动力学异常等因素都是脑损伤发生的重要隐患。

2 围手术期的诊断与监测的研究进展

2.1 生化指标检测 血清生化指标的检测简单方便,对脑损伤的识别和治疗具有指导意义。S100 β 是特异性脑损伤标记物,主要存在于星形胶质细胞中。当神经细胞损伤时,S100 β 被释放入脑脊液,再经受损的血脑屏障释放入血;神经元特异性烯醇化酶(neuron-specific enolase, NSE)存在于神经元和内分泌组织中,催化糖酵解途径。研究发现 S100 β 在体外循环术后 24 h 升高最显著,而 NSE 在体外循环术后 24~48 h 持续升高,对于出院时有神经认知功能障碍的患儿 NSE 升高持续的时间更长^[8]。泛素羧基末端水解酶(ubiquitin carboxy-terminal hydrolase, UCH-L1)是近年来新发现的脑损伤标志物, Majruder 等发现体外循环术后 6 h 和 24 h 血 UCH-L1 的升高与术中氧输送量的下降有关^[9]。还原型谷胱甘肽(reduced glutathione, GSH)是一种内源性抗氧化剂, Angela 检测先心病患儿从体外循环手术麻醉前到术后 24 h 中 5 个不同时间点的血 GSH 水平,发现体外循环结束后血 GSH 最高,且该时间点血 GSH 值与体外循环以及血管夹闭的时长、动脉血氧分压、患者体温有关^[10]。尽管这些关联的具体机制尚不清楚,但考虑到 GSH 的升高一般为缺氧和过度氧合的代偿结果,体外循环术后 GSH 的升高可能提示复氧过程中存在过度氧合,因而血 GSH 监测对于及时发现体外循环复氧过程中可能造成脑损伤的敏感因素(温度、氧合等)具有指导意义。

2.2 脑血流动力学和脑功能监测 相比血清生物学标记物检测,脑血流动力学和脑功能监测可以实

时反应脑功能变化以便及时采取相应的治疗措施;相比血气分析,它们更加准确且省去了反复抽血的弊端。而对于这些围手术期的患儿,因年龄和镇静等因素的影响,往往没有典型的脑损伤相关的临床表现,所以脑血流动力学和脑功能监测显得尤为重要。这些监测方法包括 NIRS、经颅多普勒超声(transcranial doppler, TCD)、脑电图(electroencephalogram, EEG)等。

2.2.1 NIRS 特定波长的近红外光(760~850 nm)可以穿透一定深度的组织,NIRS 通过分析组织内含氧血红蛋白和去氧血红蛋白对其吸收系数的差异得到该组织内的血氧参数。作为一种无创、动态的监测技术,NIRS 被越来越多的用来评估末端器官灌注情况,对于体外循环患者,NIRS 主要用来监测局部脑氧饱和度(rSO₂)。Deschamps 等的研究发现大约 50%~75% 的心脏手术患者在体外循环期间经历了 rSO₂ 下降,而其中 10% 的缺氧事件是医生难以判断的,根据 NIRS 监测结果采取相应的干预措施能成功的逆转 rSO₂ 下降^[11]。尽管有众多优点,NIRS 反映的只是局限于大脑额叶的局部氧饱和度,并不能代表全脑血流灌注情况,将 NIRS 与 TCD、EEG 等其他监测技术以及术前术后神经学测试结合起来才能全面预测围术期脑损伤。

2.2.2 TCD TCD 作为脑血流监测的方法有着悠久的历史,它不仅可以监测脑血流速度以及血管内的微小栓子,还能反映脑血管的自我调节功能^[12]。除了提示脑灌注的不足外,TCD 对于脑组织过灌注的及时发现也有重要的参考价值,研究发现体外循环期间脑血流速度的升高与术后脑出血的发生存在关联,根据其监测结果采取预防措施可有效的降低围术期脑损伤的风险^[13]。

2.2.3 EEG EEG 反映的是大脑皮层的突触电活动,大多数癫痫患者发作期和间歇期会有特征性的 EEG 改变(棘波、尖波、棘慢波等)。Maryam 等对体外循环心脏术后的新生儿做连续 EEG 监测,发现在 161 名患者中约有 8% 的人术后 EEG 提示癫痫发作,然而他们当中大多没有相应的临床症状^[14],这表明 EEG 监测能更及时的发现临床难以察觉的脑功能改变。此外,大脑皮层对缺血较为敏感,将 EEG 的异常(EEG 频率<4 Hz)与临床表现(抽搐)结合可以提示脑缺血事件的发生。EEG 波形受脑组织温度、麻醉深度、年龄等众多因素的影响,对脑电信号进行不同的算法处理可以除去一些混杂因素的干扰且使分析更为简便,脑电双频指数(bispectral index, BIS)将脑电图的功率和频率分析整合成一个

具体的数值,主要用于监测麻醉的深度。

2.3 MRI MRI 可以观察大脑细微结构的变化,是检测先心病患儿术前脑成熟异常和术后新发脑损伤最常用的工具。近年来随着 MRI 技术的进展,弥散张量成像(diffusion tensor imaging, DTI)在检测患儿脑白质损伤中的价值得到广泛认可。DTI 通过测量脑组织中水分子弥散各向异性来反映脑白质的异常,相较于常规 MRI 序列,DTI 对先心病患儿脑白质损伤的检出率更高^[15]。因能及时的发现围手术期难以察觉的脑损伤且对于后期随访以及诊疗方案的设计意义重大,DTI 作为一种更加敏感的脑损伤检测核磁序列,在将来会有更广的应用。

3 术中体外循环管理的研究进展

3.1 灌注管理 关于术中灌注压与脑损伤的关系在成人体外循环患者中的研究较多,传统的观点认为灌注不足会造成脑组织特定区域血供不足以及颅内栓子的清除障碍,两者促进了脑梗死病灶的产生。但近年来许多临床研究发现单纯提高术中灌注压并不能减少围术期脑损伤的发生率^[16-18]。脑自主调节功能在其中的作用不能忽视,大脑的自主调节功能使血压在一定范围内波动时脑血流量保持稳定,这个血压范围因人而异,一般认为在 50~150 mmHg,那些以脑自主调节功能为导向的灌注策略大多取得了不错的结果^[19]。Brown 等^[20]将术中的灌注压保持在脑自主调节功能下限值之上,结果发现他们术后谵妄的发病率明显低于对照组。但当前关于先心病患儿围手术期脑自主调节功能的研究较少,为了避免低灌注造成的脑缺血缺氧和高灌注导致的脑水肿,大多临床中心将小儿体外循环术中流量控制在 2.5 L/(m²·min)(大约 150~180 ml/(kg·min))。

3.2 血氧管理 复杂先心病患儿术前局部脑血氧饱和度(rScO₂)低于正常小儿,并且随着手术年龄的增加进行性下降^[21],这提示对于复杂先心病应及时手术治疗以防脑损伤加重。然而术中 rScO₂下降也需要足够的重视,Modestini 等^[22]发现气管插管后 rScO₂水平的降低会增加术后机械通气时长和病死率;一项对行双心室修补术的患儿的随访发现,围术期 rScO₂累计值(时间×氧饱和度下降百分比)低于 45%的患儿 1 岁时精神运动发育指数更低,且 rScO₂平均值和最低值较低的患儿随访脑 MRI 时更容易发现含铁血黄素沉积^[23]。尽管 rScO₂降低的定义以及术中 rScO₂维持的范围目前没有统一的标准,但对复杂先心病患儿 rScO₂的监测十分重要且应贯穿围术期全程。对于 rScO₂的骤降,应仔细检查管路、气

道是否通畅,对可能存在的血流动力学异常及时调整。

3.3 血气管理 体外循环过程中的血气管理方法一般有两种:pH 稳态和 α 稳态。血液 pH 值会随着温度的降低而升高,pH 稳态通过向氧合器中吹入 CO₂使不同温度下 pH 值维持在正常范围;α 稳态则不矫正温度对 pH 值的影响。当前对于小儿体外循环大多联合使用 pH 稳态和 α 稳态管理策略,在降温期采用 pH 稳态有利于脑氧输送,而在复温期采用 α 稳态可以减少酸中毒,保护脑组织。

3.4 血糖管理 严格的血糖控制在成人心脏手术中能减少术后并发症,但其在小儿中的应用应当谨慎。Sadhvani 等^[24]发现对体外循环先心病患儿采用严格的血糖控制(4.4~6.1 mmol/L)并没有改善这些患儿在 1 岁多时 Bayley-III、ASQ-3 等一系列发育评分,反而增加了中重度低血糖的风险;近期的一个对于危重患儿血糖控制的荟萃分析也得出了类似的结论:严格的血糖控制没有减少患儿院内死亡率以及癫痫、败血症等并发症发生率,但明显的增加了他们术后低血糖的风险^[25]。

3.5 输血管理 术前贫血在体外循环小儿中并不罕见,且小儿本身循环血量低于成人,预充过程可能造成严重的血液稀释,小儿对输血的需求更高。相比于成人的红细胞压积(hematocrit, HCT)>0.20,小儿体外循环术中 HCT 控制在 0.25 左右更合适。除了术前静脉补液纠正贫血外,预防性输血(预充液中加入血浆)能防止血液的过度稀释,减少术后并发症,结合临床适当的补铁和运用重组促红细胞生成素可以帮助更快的纠正贫血;此外,在围术期应进行全面而严谨的凝血功能监测以减少不必要的输血^[26]。

3.6 温度管理 早期的研究证明了低温在体外循环中的应用价值:它能降低脑组织氧耗,减少术后神经系统并发症,同时还能通过减少循环流量改善手术视野。近年来的研究重点在动静脉温差的控制以及复温的速率上。动静脉端较大的温差容易导致气体栓子的形成,较快的复温速率会造成脑组织过热,增加脑损伤的发生率^[27-28]。美国胸外科医师学会、心血管麻醉学学会和美国体外循环技术学会于 2015 年联合颁布的指南推荐将动脉流出口和静脉流入口的温度梯度维持在 4℃ 以内;复温速率小于 0.5℃/min^[29]。深低温技术过去在体外循环中应用较多,但深低温会造成凝血功能障碍,影响细胞膜的稳定性,术后神经系统并发症较多。目前随着手术技术的进步,除了部分主动脉手术需要较长的手术

时间,大部分体外循环都在浅低温下进行,目前也有临床中心尝试在正常体温下进行体外循环手术。

4 体外循环器材的改进

4.1 微化循环管路 微化循环管路不仅减少了预充液的使用,缓解血液稀释以及输血带来的弊端,它还能减少血液与循环管路的接触面积,降低体外循环设备相关的炎症反应以及凝血功能异常的风险。近年来,真空辅助静脉引流技术在小儿体外循环中应用广泛,其结合静脉硬壳贮血器可进一步缩短循环管路,缓解因为管路内径缩小而导致的循环阻力增加^[30]。

4.2 氧合器的改进 新一代氧合器——动脉微栓滤器一体化氧合器(ALF-MO)在小儿体外循环中的安全性和应用价值在近年来得到证实^[31]。它将动脉微栓过滤器包裹在氧合器近气体交换处的中空纤维中,相比单独的动脉血液滤过,降低气体栓塞风险的同时显著的减少了循环管路的预充量。

4.3 超滤 体外循环首选自体血液回输以减少输血并发症,但预充液的使用和一些情况下的异体输血是不可避免的,过去一般通过离心来去除血液中的多余水分、乳酸、钾离子、游离的血红蛋白以及炎性介质等,但这会增加细胞脆性,使溶血的风险增加,超滤通过半透膜过滤的方法解决了这一弊端。改良超滤是在体外循环结束时采用动脉-静脉反向超滤,零平衡超滤将滤出的液体用等体积晶体补充,这两种方法是在常规超滤技术上的突破,可以进一步减少血液稀释和炎性介质的产生,保护重要的组织器官^[32]。

5 药物干预

5.1 糖皮质激素类药物 糖皮质激素类药物作为抗炎药在体外循环中有近三十年的应用历史,其中甲泼尼龙能抑制白介素(interleukin, IL)-4、IL-6、IL-8、IL-10 和肿瘤坏死因子等炎性因子的释放,在体外循环术前应用广泛。此外,有研究发现糖皮质激素能避免体外循环过程中抗凝血酶水平的过度下降^[33],这在保证体外循环过程中脑血管内皮功能的稳定,减少术后神经系统并发症方面有较高的应用价值。

5.2 麻醉药物 小儿处于大脑发育的关键时期,对体外循环小儿麻醉用药应考虑它们对神经发育的影响。动物实验发现在儿科常用的麻药如吸入类麻药、 γ -氨基丁酸受体激动剂、N-甲基-D-天冬氨酸受体抑制剂会对促使发育中的大脑神经元凋亡,这

种神经毒性损伤可能会严重影响大脑发育并造成为和认知障碍^[34]。临床回顾性研究发现氯胺酮和吸入类麻药如异氟烷、七氟烷会影响小儿体外循环术后认知功能,相比之下较高剂量的芬太尼和苯二氮卓类药物能减少术后新发脑损伤^[35]。虽然这些药物的保护作用在临床上也有研究论述,但考虑小儿脑发育的特点,在应用上应当适量。在众多药物中,右旋美托咪啶镇静剂量对呼吸系统影响较小,便于术后早期拔管和快速护理,在先天性心脏病患儿中应用普遍。此外其对神经发育影响较小,在成人与小儿体外循环中的脑保护作用均得到证实^[36-37]。作为全麻药物的补充,地塞米松有较高的安全性和有效性。

5.3 促红细胞生成素 在动物及细胞模型中,促红细胞生成素(erythropoietin, EPO)通过抗凋亡、抗炎、抗氧化等途径保护神经元和少突胶质细胞免于各种损伤刺激;新生儿缺血缺氧性脑病的临床试验发现,EPO 能改善患儿脑白质结构的完整性并减少脑瘫和认知障碍的发病率。相较于成人治疗后常见的红细胞增多症、高血压及癫痫等,儿童 EPO 治疗后的并发症更为少见,这使 EPO 在儿科中的应用更为安全^[38-39]。尽管 EPO 在儿童 CPB 中的脑保护作用研究还处起步阶段,其应用前景值得期待。

5.4 其他药物 二氮嗪可以通过激动线粒体中 ATP 依赖型钾离子通道抑制缺血再灌注后早期神经元中包浆钙离子升高,发挥脑保护作用^[40];许多其他药物如氧自由基清除剂、钙离子通道阻滞剂等都有潜在的脑保护作用,但还没有被纳入体外循环手术的常规用药,其脑保护功效尚需更多的临床研究来证明。

先天性心脏病小儿体外循环术后脑损伤会伴随患儿一生,及时的发现和干预至关重要。围术期的脑保护策略不仅包括术前术后病变的识别、术中管理策略和循环设备的优化,更重要的是贯穿全程的监护。当前对于小儿体外循环方面的研究仍较少,相关药物以及术中各项生理指标与脑损伤的关系需要更多的研究来验证,先天性心脏病脑保护策略的研究和改进将是一个漫长的过程。

参考文献:

- [1] Morton PD, Ishibashi N, Jonas RA. Neurodevelopmental abnormalities and congenital heart disease: insights into altered brain maturation[J]. *Circ Res*, 2017, 120(6): 960-977.
- [2] Sun L, Macgowan CK, Sled JG, et al. Reduced fetal cerebral oxygen consumption is associated with smaller brain size in fetuses with congenital heart disease[J]. *Circulation*, 2015, 131(15):

- 1313–1323.
- [3] 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.
- [4] Sun X, Lindsay J, Monsein LH, *et al.* Silent brain injury after cardiac surgery; a review: cognitive dysfunction and magnetic resonance imaging diffusion-weighted imaging findings [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2012, 60(9): 791–797.
- [5] Beca J, Gunn JK, Coleman L, *et al.* New white matter brain injury after infant heart surgery is associated with diagnostic group and the use of circulatory arrest [J]. *Circulation*, 2013, 127(9): 971–979.
- [6] 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.
- [7] Ishibashi N, Scafidi J, Murata A, *et al.* White matter protection in congenital heart surgery [J]. *Circulation*, 2012, 125(7): 859–871.
- [8] Baranyi A, Rothenhausler HB. The impact of S100b and persistent high levels of neuron-specific enolase on cognitive performance in elderly patients after cardiopulmonary bypass [J]. *Brain Inj*, 2013, 27(4): 417–424.
- [9] Magruder JT, Fraser CD 3rd, Grimm JC, *et al.* Correlating oxygen delivery during cardiopulmonary bypass with the neurologic injury biomarker ubiquitin C-terminal hydrolase L1 (UCH-L1) [J]. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2018, 32(6): 2485–2492.
- [10] Satriano A, Franchini S, Lapergola G, *et al.* Glutathione blood concentrations; a biomarker of oxidative damage protection during cardiopulmonary bypass in children [J]. *Diagnostics (Basel)*, 2019, 9(3): 118.
- [11] Deschamps A, Hall R, Grocott H, *et al.* Cerebral oximetry monitoring to maintain normal cerebral oxygen saturation during high-risk cardiac surgery; a randomized controlled feasibility trial [J]. *Anesthesiology*, 2016, 124(4): 826–836.
- [12] Nomura Y, Faegle R, Hori D, *et al.* Cerebral small vessel, but not large vessel disease, is associated with impaired cerebral autoregulation during cardiopulmonary bypass; a retrospective cohort study [J]. *Anesth Analg*, 2018, 127(6): 1314–1322.
- [13] O'Brien NF, Hall MW. Extracorporeal membrane oxygenation and cerebral blood flow velocity in children [J]. *Pediatr Crit Care Med*, 2013, 14(3): e126–e134.
- [14] Naim MY, Gaynor JW, Chen J, *et al.* Subclinical seizures identified by postoperative electroencephalographic monitoring are common after neonatal cardiac surgery [J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2015, 150(1): 169–178.
- [15] Morton PD, Ishibashi N, Jonas RA, *et al.* Congenital cardiac anomalies and white matter injury [J]. *Trends Neurosci*, 2015, 38(6): 353–363.
- [16] Wesselink EM, Kappen TH, van Klei WA, *et al.* Intraoperative hypotension and delirium after on-pump cardiac surgery [J]. *Br J Anaesth*, 2015, 115(3): 427–433.
- [17] Charlson ME, Peterson JC, Krieger KH, *et al.* Improvement of outcomes after coronary artery bypass II: a randomized trial comparing intraoperative high versus customized mean arterial pressure [J]. *J Card Surg*, 2007, 22(6): 465–472.
- [18] Vedel AG, Holmgaard F, Rasmussen LS, *et al.* High-target versus low-target blood pressure management during cardiopulmonary bypass to prevent cerebral injury in cardiac surgery patients; a randomized controlled trial [J]. *Circulation*, 2018, 137(17): 1770–1780.
- [19] Rivera-Lara L, Zorrilla-Vaca A, Geocadin RG, *et al.* Cerebral autoregulation-oriented therapy at the bedside; a comprehensive review [J]. *Anesthesiology*, 2017, 126(6): 1187–1199.
- [20] Brown CH 4th, Neufeld KJ, Tian J, *et al.* Effect of targeting mean arterial pressure during cardiopulmonary bypass by monitoring cerebral autoregulation on postsurgical delirium among older patients; a nested randomized clinical trial [J]. *JAMA Surg*, 2019, 154(9): 819–826.
- [21] Lynch JM, Ko T, Busch DR, *et al.* Preoperative cerebral hemodynamics from birth to surgery in neonates with critical congenital heart disease [J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2018, 156(4): 1657–1664.
- [22] Modestini M, Hoffmann L, Niezen C, *et al.* Cerebral oxygenation during pediatric congenital cardiac surgery and its association with outcome; a retrospective observational study [J]. *Can J Anaesth*, 2020, 67(9): 1170–1181.
- [23] Kussman BD, Wypij D, Laussen PC, *et al.* Relationship of intraoperative cerebral oxygen saturation to neurodevelopmental outcome and brain magnetic resonance imaging at 1 year of age in infants undergoing biventricular repair [J]. *Circulation*, 2010, 122(3): 245–254.
- [24] Sadhwani A, Asaro LA, Goldberg C, *et al.* Impact of tight glyce-mic control on neurodevelopmental outcomes at 1 year of age for children with congenital heart disease; a randomized controlled trial [J]. *J Pediatr*, 2016, 174: 193–198.
- [25] Chen L, Li T, Fang F, *et al.* Tightglycemic control in critically ill pediatric patients; a systematic review and meta-analysis [J]. *Crit Care*, 2018, 22(1): 57.
- [26] Cholette JM, Faraoni D, Goobie SM, *et al.* Patient blood management in pediatric cardiac surgery; a review [J]. *Anesth Analg*, 2018, 127(4): 1002–1016.
- [27] Hori D, Everett AD, Lee JK, *et al.* Rewarming rate during cardiopulmonary bypass is associated with release of glial fibrillary acidic protein [J]. *Ann Thorac Surg*, 2015, 100(4): 1353–1358.
- [28] Linardi D, Walpoth B, Mani R, *et al.* Slow versus fast rewarming after hypothermic circulatory arrest; effects on neuroinflammation and cerebral oedema [J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2020, 58(4): 792–800.
- [29] Engelman R, Baker RA, Likosky DS, *et al.* The society of thoracic surgeons, the society of cardiovascular anesthesiologists, and the american society of extracorporeal technology: clinical practice guidelines for cardiopulmonary bypass—temperature management during cardiopulmonary bypass [J]. *Ann Thorac Surg*, 2015, 100(2): 748–757.
- [30] Bojan M. Recent achievements and future developments in neo-

- natal cardiopulmonary bypass [J]. *Paediatr Anaesth*, 2019, 29 (5): 414-425.
- [31] 刘晋萍, 崔勇丽, 吉冰洋, 等. 新型动脉微栓滤器一体化氧合器在先心病患儿体外循环术中的应用研究 [J]. *中国分子心脏病学杂志*, 2014, 14(1): 789-791.
- [32] 胡萍, 姜志斌, 许蓼梅, 等. 零平衡超滤和改良超滤在低身体质量婴幼儿心脏手术中的联合应用 [J]. *中国现代医院学杂志*, 2014, 24(5): 100-103.
- [33] Muedra V, Moreno L, Rodilla V, *et al*. Dexamethasone preconditioning in cardiac procedures reduces decreased antithrombin activity and is associated to beneficial outcomes; role of endothelin [J]. *Front Pharmacol*, 2018, 9: 1014.
- [34] Creeley CE. From drug-induced developmental neuroapoptosis to pediatric anesthetic neurotoxicity—where are we now [J]? *Brain Sci*, 2016, 6(3): 32.
- [35] Andropoulos DB, Ahmad HB, Haq T, *et al*. The association between brain injury, perioperative anesthetic exposure, and 12-month neurodevelopmental outcomes after neonatal cardiac surgery: a retrospective cohort study [J]. *Paediatr Anaesth*, 2014, 24(3): 266-274.
- [36] 赵继波, 李媛莉, 汪业铭, 等. 右旋美托咪啶对体外循环下心脏手术患儿的脑保护价值 [J]. *海南医学*, 2015, 26(1): 37-49.
- [37] 周红梅, 肖旺频, 王奎荣, 等. 右美托咪啶对体外循环下瓣膜置换术患者的脑氧代谢影响及脑保护作用 [J]. *中华实验外科杂志*, 2013, 30(4): 749-752.
- [38] Juul SE, Pet GC. Erythropoietin and neonatal neuroprotection [J]. *Clin Perinatol*, 2015, 42(3): 469-481.
- [39] Andropoulos DB, Brady K, Easley RB, *et al*. Erythropoietin neuroprotection in neonatal cardiac surgery: a phase I/II safety and efficacy trial [J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2013, 146(1): 124-131.
- [40] Morisaki Y, Nakagawa I, Ogawa Y, *et al*. Ischemic postconditioning reduces NMDA receptor currents through the opening of the mitochondrial permeability transition pore and K_{ATP} channel in mouse neurons [J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2020. [Epub ahead of print].
- [41] Lv ZT, Huang JM, Zhang JM, *et al*. Effect of ulinastatin in the treatment of postoperative cognitive dysfunction: review of current literature [J]. *Biomed Res Int*, 2016, 2016: 2571080.
(收稿日期: 2021-01-22)
(修订日期: 2021-02-24)

(上接第 112 页)

- [22] Han Q, Liu Q, Zhang H, *et al*. Simvastatin improves cardiac hypertrophy in diabetic rats by attenuation of oxidative stress and inflammation induced by calpain-1-mediated activation of nuclear factor- κ B (NF- κ B) [J]. *Med Sci Monit*, 2019, 25: 1232-1241.
- [23] Kumar S, Wang G, Zheng N, *et al*. HIMF (hypoxia-induced mitogenic factor)-IL (interleukin)-6 signaling mediates cardiomyocyte-fibroblast crosstalk to promote cardiac hypertrophy and fibrosis [J]. *Hypertension*, 2019, 73(5): 1058-1070.
- [24] D'Onofrio N, Servillo L, Balestrieri ML. SIRT1 and SIRT6 signaling pathways in cardiovascular disease protection [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2018, 28(8): 711-732.
- [25] Xu J, Jackson CW, Khoury N, *et al*. Brain SIRT1 mediates metabolic homeostasis and neuroprotection [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2018, 9: 702.
- [26] Karbasforooshan H, Roohbakhsh A, Karimi G. SIRT1 and microRNAs; the role in breast, lung and prostate cancers [J]. *Exp Cell Res*, 2018, 367(1): 1-6.
- [27] Xiao J, Sheng X, Zhang X, *et al*. Curcumin protects against myocardial infarction-induced cardiac fibrosis via SIRT1 activation in vivo and in vitro [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2016, 10: 1267-1277.
- [28] Ren BC, Zhang YF, Liu SS, *et al*. Curcumin alleviates oxidative stress and inhibits apoptosis in diabetic cardiomyopathy via Sirt1-Foxo1 and PI3K-Akt signalling pathways [J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24(21): 12355-12367.
(收稿日期: 2021-06-29)
(修订日期: 2021-09-21)