临床研究 文章编号:0253-3626(2010)07-1092-04

体外循环术致婴幼儿脑损害的研究

吴 春,魏光辉,代江涛,彭明清
(重庆医科大学附属儿童医院心胸外科,重庆 400014)

【摘 要】目的:探讨体外循环术(Cardopulmonary bypass,CPB)致婴幼儿脑扰动系数、血清中 S100、NSE 和脑损害的关系。方法:随机选择 1~2 岁的非紫绀型先心病儿 40 例分为实验 A、B 组,BORN-BE 无创脑水肿动态监护仪监测脑部扰动系数的变化,ELISA 方法检测 CPB 期间血清中 S100、NSE 的水平。结果:A、B 组患儿脑部扰动系数、S100 和 NSE 在 CPB 开始至结束均显著增高($P<0.05$),术后均有显著下降($P<0.05$);CPB 开始后同一时间 A、B 组脑部扰动系数、S100 和 NSE 分别比较,B 组中左、右侧脑部扰动系数、S100 和 NSE 含量均显著高于 A 组($P<0.05$)。结论:CPB 致脑水肿损害可应用脑部扰动系数、血清中 S100 和 NSE 联合检测。

【关键词】体外循环术;扰动系数,S100;NSE;脑损害
【中国图书分类法分类号】R654 【文献标识码】A 【收稿日期】2009-12-09

Study of brain damage by cardiopulmonary bypass in infants

WU Chun, et al
(*Department of Pediatric Heart-thoracic Surgery, the Children's Hospital, Chongqing Medical University*)

【Abstract】*Objective*: To explore relation of Cerebral electric impedance coefficient, S100, neuron specific enolase (NSE) in serum and brain damage by the cardopulmonary bypass (CPB) in infants. *Methods*: 40 children in 1 ~ 2-year-old who were diagnosed to be non-cyanotic congenital heart disease were selected chosen as experimental A and B group. The BOEN-BE No-injury Brain -edema-monitor was used to test Cerebral electric impedance coefficient. The selum concentrations of S100 and NSE in the different time of cardiopulmonary bypass (CPB) were measured with enzyme linked immunosorbent assa. *Results*: Cerebral electric impedance coefficient, S100 and NSE were significantly increased from the beginning to the end in CPB and significantly decreased gradually after operation in the different time in A and B group ($P<0.05$); Cerebral electric impedance coefficient, S100 and NSE in B group were significantly increased that in A group ($P<0.05$). *Conclusions*: Cerebral electric impedance coefficient, S100 and NSE in serum can be used to test brain damage during the CPB.

【Key words】Cardopulmonary bypass; Impedance coefficient; S100; NSE; Brain damage

体外循环术(Cardiopulmonary bypass,CPB)应用临床以来,为心脏、大血管手术发展创造了条件,但 CPB 后并发症,仍是直接影响治疗效果的重要原因,其中,婴幼儿 CPB 后脑功能障碍成为常见的临床问题,虽然多数患者病情较轻,神经系统症状可恢复且无明显后遗症,即所谓的"亚临床状态",但其比例高达 50% ~ 70%[1],而临床医师对"亚临床状态"的中枢神经系统损害缺乏足够的认识和重视,且少数患者可因严重的脑损害而致残,甚至死亡。因此,临床上早期发现 CPB 致脑损害并及时处理显得尤为重要。本研究通过测定 CPB 不同时间点脑部扰动系数、血清 S100 和 NSE 浓度,探讨 CPB 致婴幼儿脑扰动系数、血清中 S100、NSE 和脑损害的关系。

作者介绍:吴 春(1963-),男,副教授,硕士,
研究方向:小儿心胸疾病的研究。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选择 1~2 岁非紫绀型先天性心脏病 40 例(包括 ASD、VSD、ASD 合并 VSD,COA、CAVC)。所有病例均无中枢神经系统疾病、外伤,无活动性感染、炎症、风湿热、血液系统疾病,无严重肝肾功能不全。CPB 为中低温低流量,根据 CPB 时间和主动脉的阻断时间将实验组分为 2 组:A 组:CPB 时间在 90 min 以下及主动脉阻断时间 50 min 以下;B 组:CPB 时间在 90 min 以上、150 min 以下及主动脉阻断时间 50 min 以上,100 min 以下,每组 20 人。

1.2 主要试剂

S100-ELISA 试剂盒,瑞典 CanAg 公司;NSE-ELISA 试剂盒,瑞典 CanAg 公司试剂盒。

1.3 CPB 方法

采用 STOCKERT-SC 型滚压泵人工心肺机，机器预充胶体液以同型洗涤红细胞、血浆等为主，晶体液有林格氏液等。根据体重选择膜肺，一般体重超过 8 kg 使用美登利儿童膜肺，预冲量 500～600 ml；小于 8 kg 使用 dideco901 膜肺，预冲量 300～400 ml。

胸骨正中切口入路，单纯房缺、室缺手术肝素化(3 mg/kg)，完全房室通道等复杂先心病肝素化 3.5 mg/kg。依次行主动脉、上腔静脉、下腔静脉插引流管，ACT 超过 480 s 时行循环。主动脉根部插冷停搏液灌注针，阻断上、下腔静脉，阻断主动脉，灌注 4℃冷停搏液，心脏停跳，再行先心病畸形矫正术。采用浅低温，温度 30～32℃，中流量灌注，流量 100～150 ml/kg；血气管理为 a 稳态，动脉血 pH 保持在 7.35～7.45，$PaCO_2$ 维持 35～45mmHg。维持平均动脉压(MAP)25～50 mmHg，中心静脉压(CVP)0～5 cm H_2O。心肌保护方法为主动脉根部灌注 4℃冷晶体停搏 10～15 ml/kg，每间隔 35～40 min 追加灌注 1 次。CPB 期间根据 ACT 时间酌情追加肝素抗凝，CPB 结束时经颈内静脉缓慢注射 1:1 或 1:1.5 剂量鱼精蛋白中和肝素。

1.4 检测方法

A、B 组选择抽血时间点为术前(T_1)、CPB 开始 20 min(T_2)、阻断主动脉 20 min(T_3)、开放主动脉(T_4)、CPB 结束时(T_5)、CPB 结束 6 h(T_6)、CPB 结束 24 h(T_7)。血液标本处理：以 4000～6000 r/min 离心 8～10 min，取上清液置于低温冰箱 -40℃保存待检测 S100 和 NSE，溶血标本弃之。严格试剂盒说明书步骤操作检测。

1.5 数据处理

采用 SPSS.12.0 软件中单因素方差分析(One-Way ANOVA 分析)、配对 t 检验，数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示，检验水准 $P \leqslant 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 各组脑扰动系数变化

A 组和 B 组分别在不同时段比较左侧、右侧扰动系数，移至左侧从手术开始至 CPB 结束，A 组和 B 组左侧、右侧扰动系数均显著升高($P<0.05$)，从 CPB 结束到术后 24 h，A 组和 B 组左侧、右侧扰动系数均又显著降低($P<0.05$)。

A、B 组同一时间左侧与右侧比较，没有显著性差异($P>0.05$)；手术开始后 A、B 组同一时间左侧扰动系数和右侧扰动系数分别比较，B 组左、右侧扰动系数分别显著高于 A 组左侧、右侧扰动系数($P<0.05$)，见表 1。

2.2 各组血清 S100、NSE 含量变化

CPB 开始后 A、B 组各时间点分别与术前比较，从手术开始至 CPB 结束，S100、NSE 的含量显著升高($P<0.05$)，从 CPB 结束到术后 24 h，S100、NSE 的含量又逐渐显著降低($P<0.05$)；B 组同一时间 S100、NSE 的含量显著高于 A 组 S100 的含量($P<0.05$)，且 A、B 组血清中 S100 和 NSE 的变化趋势相同，见表 2。

3 讨 论

CPB 应用临床以来，为心脏、大血管手术的发展创造了条件，特别是近 20 年来，对于各种复杂先天性心脏病通过 CPB 和手术，均取得较好的效果。然而 CPB 后并发症，仍是直接影响治疗效果的重要原因，其中，婴幼儿 CPB 后脑功能障碍成为常见的临床问题，这越来越引起大家的关注。研究表明，CPB 属于非生理人工灌注，低温、心脏停博、深低温停循环等因素影响，加上术中血液系统某些因子被激活、缺血再灌注、心腔开放等过程，难以避免 CPB 术后脑损害[1~3]。

目前临床检查脑损害的手段主要依靠影像学诊断—如头颅 CT 或 MRI 检查，尽管该类技术能及时发现并评估脑损害的发生，但不能在 CPB 中或先心术后危重患者的床旁进行实时监测，无法了解脑损害的早期发生和动态变化，因此，在及时判断病情演变及调整治疗方案中其应用均受到限制。近年来，生物电阻抗(Electic impedance，EI)分析方法能灵敏的反映脑组织中水份的迁移和总量的变化，为临床提供了一种新的动态、实时监测脑水肿的手段[4~6]，目前无创动态脑水肿监测仪已经开始应用在成人脑出血及血肿周围组织水肿

表 1 各组术前、术中、术后扰动系数比较($\bar{x} \pm s$)

时间点	A 组		B 组	
	L 侧	R 侧	L 侧	R 侧
T_1	$6.872 \pm 0.293^{*\blacktriangledown}$	$6.863 \pm 0.324^{*}$	$6.859 \pm 0.297^{*\triangle}$	$6.875 \pm 0.299^{\triangledown}$
T_2	$7.271 \pm 0.305^{*\bullet\blacktriangledown}$	$7.302 \pm 0.280^{\blacktriangle *}$	$7.488 \pm 0.303^{*\bullet\triangle}$	$7.503 \pm 0.287^{\blacktriangle\triangledown}$
T_3	$7.692 \pm 0.298^{*\bullet\blacktriangledown}$	$7.731 \pm 0.276^{\blacktriangle *}$	$8.021 \pm 0.276^{*\bullet\triangle}$	$8.007 \pm 0.247^{\blacktriangle\triangledown}$
T_4	$7.921 \pm 0.273^{*\bullet\blacktriangledown}$	$7.953 \pm 0.268^{\blacktriangle *}$	$8.347 \pm 0.293^{*\bullet\triangle}$	$8.345 \pm 0.286^{\blacktriangle\triangledown}$
T_5	$8.828 \pm 0.288^{*\bullet\blacktriangledown}$	$8.868 \pm 0.281^{\blacktriangle *}$	$9.469 \pm 0.205^{*\bullet\triangle}$	$9.515 \pm 0.244^{\blacktriangle\triangledown}$
T_6	$8.318 \pm 0.277^{*\bullet\blacktriangledown}$	$8.329 \pm 0.601^{\blacktriangle *}$	$9.030 \pm 0.326^{*\bullet\triangle}$	$9.062 \pm 0.323^{\blacktriangle\triangledown}$
T_7	$8.097 \pm 0.129^{*\bullet\blacktriangledown}$	$8.124 \pm 0.170^{\blacktriangle *}$	$8.539 \pm 0.214^{*\bullet\triangle}$	$8.532 \pm 0.248^{\blacktriangle\triangledown}$

：各组同一时间左侧与右侧比较，$P>0.05$；●：手术开始后 A、B 组同一时间左侧扰动系数的比较，$P<0.05$；▲：手术开始后 A、B 组同一时间右侧扰动系数的比较，$P<0.05$；▼：CPB-A 组不同时间左侧扰动系数的比较，$P<0.05$；：A 组不同时间右侧扰动系数的比较，$P<0.05$；△：B 组不同时间左侧扰动系数的比较，$P<0.05$；▽：B 组不同时间右侧扰动系数的比较，$P<0.05$

表 2 各组血清 S100、NSE 含量的比较，$\bar{x} \pm s$（μg/L）

时间点	S100		NSE	
	A 组	B 组	A 组	B 组
T_1	0.41 ± 0.12*	0.42 ± 0.13*	4.68 ± 0.78*	4.65 ± 0.64*
T_2	0.47 ± 0.15	0.48 ± 0.12△	4.58 ± 0.93	4.60 ± 0.79△
T_3	0.58 ± 0.18●	0.67 ± 0.14●△	4.67 ± 0.57	4.77 ± 1.27△
T_4	0.62 ± 0.13●	0.72 ± 0.18●△	5.23 ± 1.34●	7.11 ± 1.65●△
T_5	0.68 ± 0.16●	0.89 ± 0.13●△	5.68 ± 1.19●	7.68 ± 0.89●△
T_6	0.47 ± 0.14●	0.74 ± 0.17●△	4.83 ± 1.25	5.44 ± 1.17●△
T_7	0.42 ± 0.13	0.65 ± 0.16●△	4.78 ± 0.87	5.16 ± 0.79△

注：*：A、B 组术前比较，$P>0.05$；●：CPB 开始后 A、B 组各时间点分别与术前比较，$P<0.05$；△：CPB 开始后同一时间 A 组与 B 组比较，$P<0.05$

的无创动态监测[7~10]，脑出血患者出血侧大脑半球发生脑水肿损害时，该侧脑部扰动系数也显著增高，因此这种检测原理对婴儿脑水肿监测也应该是有效的。

S100 蛋白是一种钙离子结合酸性蛋白，是脑损害的早期标志[11]，$t_{1/2}$ 为 2 h，由星形胶质细胞合成分泌，在正常新生儿和婴幼儿可以检测出血清 S100 蛋白，大于 8 岁的正常儿童和成人测不到 S100 蛋白[12]。Kim 等[13~16]认为它是迄今最能反映脑损害程度的特异性蛋白，有研究发现[17]，脑外伤临床症状不明显且影像学检查未出现明显病理改变时，血清 S100 的水平已有明显升高，其浓度超过 0.5 μg/L 时被认为具有病理意义。有人也发现脑梗死患者血清中 S100 的水平越高，患者的预后就越差[15,18]，而普胸手术及 Off-Pump 冠脉搭桥手术病人均未出现 S100 升高[17~19]。NSE 主要分布于中枢神经细胞和神经内分泌细胞的胞浆中，是神经细胞糖酵解过程过程中的关键酶，占脑内可溶性蛋白的 1.5%，$t_{1/2}$ 为 4 h，与 S100 一样，血中含量极低，可从受损的神经细胞中漏出，通过血脑屏障入血[16]，因此，血清 NSE 升高与脑损害的轻重也密切相关[15~18]，若出现持续或进行性 S100、NSE 升高，则提示有严重的神经细胞损害，导致 S100、NSE 不断释放入血，如未及时发现并去除损害因素，则可能发展成严重脑损害[22~28]。因此，血清中特定的生化指标 S100 和 NSE 对脑损害的辅助诊断也有重要的意义[29]。

本研究发现，A 组、B 组脑部左侧和右侧扰动系数从术前至 CPB 结束，扰动系数逐渐显著升高（$P<0.05$），从 CPB 结束到术后 24 h，扰动系数又逐渐显著降低，表明 CPB 过程可引起脑部双侧的脑水肿损害，CPB 结束后脑部双侧的脑水肿又逐渐好转。比较同一时间 A 组、B 组脑部左侧与右侧扰动系数，脑部左、右侧没有显著性差异（$P>0.05$），表明 CPB 对脑部左、右侧影响一致，没有差异。而主动脉阻断 20 min 后同一时间 A 组和 B 组脑部左、右侧扰动系数比较，B 组左、右侧扰动系数显著大于 A 组左、右侧扰动系数（$P<0.05$），表明 CPB 和主动脉阻断的时间越长，脑部扰动系数值就越大，引起脑水肿的程度也越大，其原因我们推断可能是非生理性脑灌注缺血时间越长，脑细胞水肿及损害的程度就越大，提示在先心手术中应尽量减少 CPB 和主动脉阻断时间，减少脑水肿损害的发生，同时也提示在婴幼儿 CPB 期间，可能需要应用降低颅内压的药物，并根据扰动系数的变化适时调整降颅压药物的剂量，降低 CPB 导致脑水肿发生机率，保护脑功能。

在本研究中，CPB 开始后 A 组、B 组在不同时间点分别与术前比较血清中 S100、NSE 的含量，发现从手术开始至 CPB 结束的不同时间，S100 和 NSE 的含量均有显著升高（$P<0.05$），从 CPB 结束到术后 24 h 的 2 个时段，S100 和 NSE 的含量又显著降低（$P<0.05$），表明 CPB 过程可引起脑损害。同一时间 A 组与 B 组血清中 S100 和 NSE 的含量分别比较，在主动脉阻断 20min 后各时段 B 组血清中 S100、NSE 均分别显著高于 A 组血清中 S100、NSE 的含量（$P<0.05$），表明 CPB 和主动脉阻断的时间越长，对脑部的损害也越大，这也进一步证实 CPB 可引起脑损害。我们推断 CPB 引起脑损害的原因可能也是 CPB 这种非生理性脑灌注供血减少，引起脑细胞水肿、细胞破坏，S100 和 NSE 漏出，通过血－脑屏障入血，血清中 S100 和 NSE 的浓度升高，而且 CPB 和主动脉阻断的时间越长，脑灌注血流减少的时间就越长，从而导致脑细胞缺血缺氧的时间变长，导致的脑损害可能就越重，其后恢复的时间变长，恢复的机率减小。因此血清中 S100 和 NSE 的浓度升高也可间接反映脑损害的程度，在婴幼儿 CPB 期间可能需要应用保护脑组织的药物，同时应尽量缩短 CPB 和主动脉阻断的时间。由于 S100 和 NSE 的半衰期不同，且来源于不同的神经细胞，因此二者联合检测可能更有助于对脑损害的动态观察，提高早期诊断的可靠性。而且在本研究中，血清中 S100 和 NSE 含量的变化与脑部扰动系数的的变化是一致的。

因此，应用无创性的脑部扰动系数监测仪在床旁适时、动态监测不同时段 CPB 期间脑部水肿的情况，同时结合血清 S100、NSE 蛋白的监测来判断脑损害的程度可能更有意义，这对 CPB 导致脑水肿达到及时、可靠的治疗，有利于CPB 后脑功能的恢复，对于手术中和危重病人脑水肿的及早发现，优于头颅 CT、MRI 影像学检查。

参 考 文 献

[1] Scholz M, Wimmer-Greinecker G, Kleine P, et al.Cariporide (HOE642) limits S-100B release during cardiac surgery[J].J Cardiovasc Pharmacol, 2003, 41(3):468-473.

[2] Millis S A.Cereal injury and cardiac operation[J].Ann Thorac Surg, 1993, 56: 86 -91.

[3] Murkin M. Anesthesia, the brain ,and cardiopulmonary bypass[J]. Ann Thorac Surg, 1993, 56(6): 1461-1463.

[4] Brown B H.Electrical impedance tomography (EIT):a review[J].Med Eng Technol, 2003, 27 (3):97-108.

[5] 何 为,姚德贵,田海燕. 电流场扰动方法和它在颅内异物成像中的应用[J].中国医学物理学杂志,2001,18(1):20-22.

[6] Grasso G, Alafaci C, Passalacqua M, et al.Assessment of human brain water content by cerebral bioelectrical impedance analysis: a new technique and its application to cerebral pathological conditions[J].Neurosurg, 2002, 50(5):1064-1074.

[7] Grocott H P, Croughwell N D, Amory D W, et al. Cerebral emboli and serum S100B during cardiac operations[J].Ann Thorac Surg, 1998, 65: 1645-1650.

[8] Schaarschmidt H, Prange H W, Reiber H. Neuron-specific enolase in blood as a aprognostic parameter in cere brovascular disease[J].Stroke, 1994, 25:558.

[9] 王义刚,刑永前,郑 华,等. 神经元特异性烯醇化酶与脑梗死[J]. 临床神经病学杂志,2001,14(1):74-76.

[10] 黄 志,陈 琼,蔡方成,等. 神经系统疾病患儿脑脊液 NSE、NO、NOS 改变的临床意义[J]. 中华儿科杂志,2002,40(11):701-704.

[11] Straume-Naesheim T M, Andersen T E, Jochum M, et al. Minor head trauma in soccer and serum levels of S100B[J].Neurosurgery, 2008, 62(6):1297-1305.

[12] Martens P, Raabe A, Johnsson P. Serum S-100 and neuron-specific enolase for prediction of regaining consciousness after global cerebral ischemia[J]. Stroke, 1998, 29: 2363-2366.

[13] Kim J S, Yoon S S, Kim Y H, et al. Serial measurement of interleukin-6, transforming growth factor beta and s100 protein in patients with acute[J]. stroke, 1996, 27(9): 1553 -1557.

[14] Okumus N, Turkyilmaz C, Onal E E, et al. Tau and S100B proteins as biochemical markers of bilirubin-induced neurotoxicity in term neonates[J]. Pediatr Neurol, 2008, 39(4): 245-252.

[15] Westaby S, Johnsson P, Andrew J, et al. Serum S100 Protein: A potential marker for cerebral events during cardiopulmonary bypass[J].Ann Thorac Surg, 1996, 61:88-92.

[16] Cooper E H.Neuron-specific enolase[J].Int J Biol Markers, 1994, 9: 205-210.

[17] 王成东,刘长山.S-100β 蛋白在颅脑损伤后的变化及临床意义[J].国外医学神经病学神经外科学分册,2001,28(5):318-320.

[18] 付少兵,罗植全,赵晓莉. 脑梗死患者血清中 S100B 检测的临床意义[J].中原医刊,2007,34(14):90-91.

[19] Wostaby S, Johnsson P, Parry A J, et al. Serum SI00 protoin, a potontial marker for cerobral events during cardiopulmonary bypass [J]. Ann Thorac Surg, 1996, 61: 88-92.

[20] Diegeler A, Hirsch R, Schneider F, et al. Neuromonitoring and neurocognitive outcome in off-pump versus conventional coronary bypass operation[J]. Ann Thorac Surg, 2000, 69(4): 162-166.

[21] Shaaban A M, Harmer M, Vaughan R. Serum S100 protein as a marker of cerebral damage during cardiac surgery[J].Br J Anaesth, 2000, 85 (2): 287-298.

[22] Shaaban A M, Harmer M, Kaughan R. Serum SI00 protein as a marker of cerebral damage during cardiac surgery[J].Br J Anaesth, 2000, 85 (2): 287-298.

[23] Westaby S, Johnsson P, Parry A J, et al. Serum SI00 protein, a potential marker for cerebral events during cardiopulmonary bypass [J]. Ann Thorne Surg, 1996, 61: 88-92.

[24] Michael A E, Markus K H, Hans P W, et al. S-100 after correction of congenital heart defects in neonatal: is it a reliable marker for cerebral damage[J]? Ann Thorne Surg, 2000, 69: 1515-1519.

[25] Johnsson P. Markers of cerebral ischaemia after cardiac surgery[J]. Cardiothorac Vasc Anesth, 1996, 10: 120-126.

[26] Derkach D N, Okamoto H, Takahashi S. Neuronal and astroglial injuries in patients undergoing coronary artery bypass grafting and aortic arch replacement during hypothermic cardiopulmonary bypass[J]. Anesth Analg, 2000, 91 (5): 1066-1072.

[27] BLomqist S, Johnsson P, Luhrs C, et al. The appearance of S-100 protein in serum during and immediately after cardiopulmonary bypass surgery a possible marker for cerebral injury[J].Cardiothorac Vase Anesth, 1997, 11: 699-703.

[28] Kumar P, Dhital K, Hossein-Nia M, et al. SI00 protein release in a range of cardiothoracic surgical procedures[J].Thorac Cardiovac Surg, 1997, 113: 953- 954.

[29] Woertgen C, Albert R, Köhler M, et al. Ventricular tapping seems to have no influence on S-100B and NSE serum concentrations[J].Neurosurg Rev, 2004, 27(3):178-180.

(责任编辑:冉明会)