

· 讲 座 ·

心脏手术中的脑保护——减少认知障碍的策略

周庆 王东进

尽管近 10 年来外科学技术和麻醉管理水平的提高降低了认知功能障碍的发生率,但是术后 2 个月仍有约 20% 的患者出现认知功能障碍,并且可能长期存在或随着患者增龄而加重^[1]。因此,近年来,心脏手术后的认知功能障碍引起了研究者的极大关注。

目前国内外对造成脑损伤的确切原因和机制仍有争论,其中多数学者公认的最主要原因是:脑内微栓数量、脑灌注量改变(高灌注或低灌注都有害)和全身或局部的炎症反应。预防和治疗可分为两个主要方面:减少损害因素(如动脉微栓过滤器)和直接保护神经细胞(如低温、神经保护药物)。本文总结了现在 3 种主要针对神经损伤的治疗设备及方法:灌注设备、灌注技术、药物。

1 灌注设备

1.1 动脉微栓过滤器——常规过滤器和白细胞清除过滤器 在灌注中动脉微栓过滤器能够去除微颗粒栓和大的气栓^[2]。有研究发现在术后 8 d,不使用微栓过滤器组有 71% 的患者出现神经功能障碍,而在使用组有 46% 的患者出现神经功能障碍;8 周后,两组的差别进一步加大,不使用组仍有 27% 的患者神经功能障碍,在使用组仅为 8%,因此得出术中大脑中动脉内微栓数量和术后认知功能障碍显著相关^[3]。白细胞清除过滤器可以减轻体外循环时炎症反应对器官的损伤。Whitaker 等^[4]采用术中经颅多普勒(Transcranial Doppler, TCD)监测发现使用白细胞清除过滤器的患者脑内微栓数量明显较使用常规过滤器的少。白细胞清除过滤器通过减少炎症反应和(或)微栓数量使脑损伤减轻,术后认知功能障碍改善。

1.2 氧合器 膜式氧合器与鼓泡式氧合器相比,在

术中 TCD 检查表明前者可明显减少微栓数量。有研究提示膜式氧合器可以减轻心脏术后的认知功能障碍。

2 灌注技术

2.1 血气管理策略 随着体温的降低,气体在血液中的溶解度增加。因此,低温体外循环中,当血液标本使用温度校正后,患者呈现呼吸性碱中毒——动脉血二氧化碳分压(PaCO_2)降低和 pH 值升高。可以通过增加 PaCO_2 来纠正 pH 值的变化,这种方法称为 pH 稳态血气管理策略。不使用温度校正血液标本的方法称为 α 稳态血气管理策略。有证据显示: α 稳态的患者神经系统和精神心理预后较好。Murkin 等^[5]术中使用 α 稳态的患者术后 2 个月神经系统功能障碍发生率较低。Patel 等^[6]发现,使用 pH 稳态的患者术后 6 周出现神经系统功能障碍发生率较高。研究还发现 pH 稳态破坏了正常的脑血流自调节系统,导致脑灌注量过度增加,过度灌注致使脑内微栓增多。另外 PaCO_2 上升增加了脑血流量和脑内微栓数量^[7]。但在深低温和循环停止(deep hypothermic and circulation arrest, DHCA)时,在循环停止前 pH 稳态有利于神经系统保护。Aoki 等^[8]研究发现在猪的 DHCA 模型中,在再灌注的前 30 min 内,预先使用 pH 稳态的动物脑细胞内三磷酸腺苷(ATP)恢复和 pH 变化得更快。在再灌注早期,使用 α 稳态的动物脑细胞内 pH 值降低,而在使用 pH 稳态血气管理策略动物的脑细胞中 pH 值持续上升。而且 pH 稳态处理动物的术后脑水肿显著为低。上述发现的可能原因是皮层下区域血流量的增加,氧供的改善和再灌注损伤的减少。

2.2 低温 术中体温管理和术后认知功能障碍之间的关系主要与两个因素有关:体外循环中低温的程度和心内操作结束后复温的速度和程度。心脏手术中常使用低温来保护心脏和神经系统。低温对弥漫性脑损伤(精神心理)和局灶性脑损伤(神经症状)

收稿日期:2005-03-28

作者单位:210008 南京市,南京大学医学院附属鼓楼医院心胸外科
作者简介:周庆,男,1979 年 11 月生,安徽省淮南市人,医学硕士,住院医师

通讯作者:王东进,025-83105117

的预防作用不同。Mora等^[9]研究发现常温体外循环增加了中风的发生率,但是不增加精神异常的发生率。Regragui等^[10]研究中,将96例患者按体外循环的温度分为3组:37℃组,32℃组和28℃组。结果显示32℃组的患者在术后认知功能障碍的发生较37℃组的患者明显降低,但是28℃组的患者并没有因为体温更低获得更好的脑保护效果。因此,研究者提倡使用中低温体外循环,一方面可以缩短降温和复温的时间,另一方面可以保留脑血管自调节功能,减少脑灌注量的波动。低温体外循环的复温过程会导致脑损伤。复温超过38℃可以直接损伤神经元。复温过快导致麻醉和其它气体从血中释放出来,形成微栓。复温过程中脑血流量的过度增加使得进入脑内微栓数量增加。以上这些都可以导致脑损伤。现已有报告:术后早期持续低温对脑的保护效果较好^[11]。

2.3 非体外循环 在体外循环下行冠状动脉旁路移植手术时,对主动脉的主要操作:第一是主动脉插管;第二是主动脉阻断;第三是使用主动脉侧壁钳,行升主动脉冠状动脉桥的近心端吻合。在钙化或有粥样硬化斑块的主动脉上进行操作可致巨栓和微栓脱落,从而导致脑损伤,增加了术后认知功能障碍的发生率。非体外循环冠状动脉搭桥术理论上有许多优点,如可以减少微栓数量和全身或局部炎症反应以减轻脑损伤,BhaskerRao等^[12]研究中,TCD发现非体外循环冠状动脉搭桥的患者颈动脉中微栓数量比使用体外循环的明显减少。因此对于既往有中风、一过性脑缺血发作(*transit ischemic arrest*, TIA)或主动脉钙化病史的患者推荐使用非体外循环冠状动脉搭桥术。然而许多研究表明,非体外循环搭桥和体外循环相比,术后认知功能障碍发生率并没有明显降低。这可能是因为对搏动的血管进行操作时血压降低,导致大脑中动脉血流量明显减少,从而增加了术后认知功能障碍的发生率。有学者发明了“no touch”技术,即不使用侧壁钳行血管桥近端与主动脉吻合,此技术包括:①血管桥近端与左锁骨下动脉或腋动脉或无名动脉吻合;②血管桥近端与乳内动脉吻合或乳内动脉-桡动脉序贯吻合;③血管桥近端使用吻合器与主动脉吻合。有研究表明,严重主动脉粥样硬化的患者使用“no touch”技术,术中脑内微栓数量明显减少,术后认知功能障碍较少^[13]。另外“no touch”技术还可以降低手术死亡率。因此,多数

学者赞成不仅对于有严重主动脉钙化的患者使用“no touch”技术,即使对于主动脉无明显病变的患者也可使用“no touch”技术行血管桥吻合。

2.4 搏动性灌注和平流灌注 搏动性灌注更加符合正常的生理状态,平流灌注降低了血管内皮细胞所承受的剪应力,从而减少了内源性NO的释放,NO的缺乏使得脑血管收缩,进而减少了脑血流量,加重了脑缺血缺氧损伤。但是Murkin等^[5]的研究发现搏动性灌注和平流灌注对认知功能的影响相似。

3 药物

3.1 减少脑电活动的药物 低温体外循环下,脑细胞仍有电活动,增加了脑细胞的能量消耗,使得脑细胞内无氧酵解增加,促进了脑局部酸中毒,使氧合曲线左偏,进一步减少了脑细胞摄氧量。研究表明硫喷妥钠和异丙酚可以抑制脑电活动,减缓了ATP的耗竭,维持了细胞膜的完整性。有研究发现体外循环中使用硫喷妥钠患者术后近期认知功能障碍发生率较低,可见硫喷妥钠具有神经保护作用。另外,异丙酚也可减少脑氧代谢率和脑血流量,并可减少脑内微栓数量,因此异丙酚同样具有脑保护作用^[14]。

3.2 减少细胞内钙离子的药物 在组织缺血缺氧的情况下,细胞膜的完整性受到破坏,并释放出兴奋性神经递质——谷氨酸,二者均引起钙离子大量进入细胞,造成钙离子超负荷,从而导致细胞死亡。钙离子通道阻滞剂尼莫地平阻止钙离子进入细胞膜,因而可以减轻缺血性脑损伤。有研究发现在围手术期使用尼莫地平的患者,术后6个月认知功能障碍发生率较低^[15]。通过拮抗谷氨酸的NMDA受体,减少钙离子内流。有研究发现术中使用remacemide可以保护神经系统,认知功能障碍发生率明显降低^[16]。

3.3 抑制炎症反应的药物 体外循环下的心脏手术常伴有异常的全身炎症反应,强烈的全身炎症反应可导致脑细胞的充血水肿,最终导致脑细胞死亡。抑酞酶是一种非特异性的丝氨酸蛋白酶抑制剂,可以非特异性地抑制各种酶及炎症介质的作用。

3.4 具有多种保护作用的药物 促红细胞生长素(erythropoietin, EPO)通过直接或间接的途径发挥脑保护作用,主要有以下几个方面的作用:①抗凋亡作用,减少缺血性梗死灶面积;②抑制自由基生成;③拮抗兴奋性神经递质毒性;④神经营养作用;⑤调节

神经细胞生长;⑥诱导血管生长和心血管生成,增加组织氧供。

神经节苷酯(GM₁)也具有神经保护作用,主要表现在:①保护细胞膜 Na⁺-K⁺-ATPase 和 Ca²⁺-ATPase 活性;②补充 GM₁ 可完善神经节苷酯-Ca²⁺ 偶联,增强了神经元抗缺血、抗缺氧的应激能力;③ GM₁ 可对抗兴奋性神经递质的过度释放。

总之,随着手术、灌注技术和设备的更新,以及脑保护药物的应用,心脏手术后神经认知障碍的发病率有望逐渐下降,但仍是常见的主要的并发症之一,必须予以重视。许多问题尚有争议,有待深入研究。

参考文献

- 1 Newman MF, Kirchner JL, Phillips-Bute B, et al. Longitudinal assessment of neurocognitive function after coronary artery bypass surgery. *N Engl J Med*, 2001, 344:395-402.
- 2 Mejak BL, Stammers A, Rauch E, et al. A retrospective study on perfusion incidents and safety devices. *Perfusion*, 2001, 15: 51-61.
- 3 Pufley WB, Klinger L, Paschalis C, et al. The impact of microemboli during cardiopulmonary bypass on neuropsychological functioning. *Stroke*, 1994, 25: 1393-1399.
- 4 Whitaker D, Newman SP, Harrison MJG, et al. Leucocyte depleting arterial line filtration during CABG reduces microemboli but not S100. *Perfusion*, 2001, 16: 264(abstract).
- 5 Murkin JM, Martzke JS, Buchan AM, et al. A randomized study of the influence of perfusion technique and pH management strategy in 316 patients undergoing coronary artery bypass surgery; II. Neurologic and cognitive outcomes. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1995, 110: 346-362.
- 6 Patel RL, Turtle MR, Chambers DJ, et al. Alpha-stat acid-base regulation during cardiopulmonary bypass improves neuropsychologic outcome in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1996, 111: 1267-1279.

- 7 Cook DJ, Plochl W, Orszulak TA. Effect of temperature and PaCO₂ on cerebral embolization during cardiopulmonary bypass in swine. *Ann Thorac Surg*, 2000, 69: 412-420.
- 8 Aoki M, Nomura F, Newman SP, et al. Effects of pH on brain energetics after hypothermic circulatory arrest. *Ann Thorac Surg*, 1993, 55: 1093-1103.
- 9 Mora CT, Henson MB, Weintraub WS, et al. The effect of temperature management during cardiopulmonary bypass on neurologic and neuropsychologic outcomes in patients undergoing coronary revascularization. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1996, 112: 514-522.
- 10 Regragui I, Birdi I, Izzat MB, et al. The effects of cardiopulmonary bypass temperature on neuropsychological outcome after coronary artery operations: a prospective randomized trial. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1996, 112: 1036-1045.
- 11 Nathan HJ, Munson J, Wdls G, et al. The management of temperature during cardiopulmonary bypass: effect on neuropsychological outcome. *J Cardiovasc Surg*, 1995, 10 (4 suppl): 481-487.
- 12 BhaskerRao B, Van Himbergen D, Edmonds HL Jr, et al. Evidence for improved cerebral function after minimally invasive bypass surgery. *J Cardiovasc Surg*, 1998, 13: 27-31.
- 13 Lev-Ran O, Braunstein R, Sharony R, et al. No-touch aorta off-pump coronary surgery: the effect on stroke. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2005, 129: 307-313.
- 14 Newman MF, Murkin JM, Roach G, et al. Cerebral psychologic effects of burst suppression doses of propofol during nonpulsatile cardiopulmonary bypass. *CNS Subgroup of McSPI. Anesth Analg*, 1995, 81: 452-457.
- 15 Forsman M, Olnes B, Semb G, et al. Effects of nimodipine on cerebral blood flow and neuropsychological outcome after cardiac surgery. *Br J Anaesth*, 1990, 65: 514-520.
- 16 Arrowsmith JE, Harrison MJG, Newman SP, et al. Neuroprotection of the brain during cardiopulmonary bypass: a randomised trial of remacemide during coronary artery bypass in 171 patients. *Stroke*, 1998, 29: 2357-2362.