

论著·临床研究

## 先天性心脏病患儿术前脑组织氧合的观察

姜 静, 卞 勇, 侯慧艳, 季莹莹, 王 璐, 黄 悦

上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心麻醉科, 上海 200127

**[摘要]** **目的**·观察心内不同分流方向对先天性心脏病患儿术前局部脑组织氧合的影响。**方法**·选择年龄在4~24个月择期手术的室间隔缺损(VSD组)、法洛四联症(TOF组)及腹股沟斜疝(对照组)患儿, 每组各20例。采用NIRS监测患儿前额两侧局部脑组织氧合指数(TOI)。测量并记录患儿血氧饱和度( $\text{SpO}_2$ )、无创血压(NIBP)、心率(HR)。比较3组患儿TOI及局部脑组织氧摄取率(FTOE), 分析患儿TOI的影响因素。**结果**·VSD组患儿术前两侧TOI与对照组患儿比较, 差异无统计学意义( $P>0.05$ )。TOF组患儿两侧TOI均明显低于其余2组(均 $P=0.000$ ), FTOE较VSD组患儿增高( $P=0.005$ )。多元线性回归分析显示先天性心脏病患儿TOI只与 $\text{SpO}_2$ 相关( $r=0.560$ ,  $P=0.000$ )。**结论**·不同的分流方向可通过影响先天性心脏病患儿的体循环氧供而影响脑组织氧合。右向左分流先天性心脏病患儿,  $\text{SpO}_2$ 降低导致TOI降低, FTOE继发性升高。

**[关键词]** 先天性心脏病; 脑组织氧合指数; 局部组织氧摄取率

**[DOI]** 10.3969/j.issn.1674-8115.2017.04.016 **[中图分类号]** R725.4 **[文献标志码]** A

### Observation of preoperative cerebral tissue oxygenation in children with congenital heart disease

JIANG Jing, BIAN Yong, HOU Hui-yan, JI Ying-ying, WANG Lu, HUANG Yue

Department of Anesthesiology, Shanghai Children's Medical Center, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200127, China

**[Abstract]** **Objective**·To explore the effect of intracardiac shunts direction on preoperative cerebral tissue oxygenation in children with congenital heart disease. **Methods**·Sixty children aged from 4 to 24 months diagnosed with ventricular septal defect (VSD group), tetralogy of Fallot (TOF group) and indirect inguinal hernia (control group) undergoing elective surgeries were recruited, with 20 cases in each group. The NIRS cerebral oximeter was used to monitor TOI of patients. Two sensors were placed on the subject's forehead bilaterally for continuous monitoring of cerebral oximetry. Pulse oxygen saturation ( $\text{SpO}_2$ ), noninvasive blood pressure, heart rate were also measured and recorded. TOI and fractional tissue oxygen extraction (FTOE) were compared among the three groups and multiple linear regression analysis was used to evaluate the relationship between TOI and these parameters. **Results**·There was no significant difference in TOI between VSD group and control group ( $P>0.05$ ). Both sides of TOI in TOF group were significantly lower than those in other two groups ( $P=0.000$ ) and FTOE in TOF group were significantly higher than those in VSD group ( $P=0.005$ ). Multiple linear regression analysis showed that only  $\text{SpO}_2$  was related to TOI in children with congenital heart disease ( $r=0.560$ ,  $P=0.000$ ). **Conclusion**·Different intracardiac shunts direction can affect cerebral tissue oxygenation through affecting systemic oxygen supply. Children with right-to-left shunt physiology have lower TOI and higher FTOE due to low systemic oxygenation.

**[Key words]** congenital heart disease; tissue oxygenation index; fractional tissue oxygen extraction

随着先天性心脏病(简称先心病)患儿术后存活率不断提高, 其治疗重点已由过去的降低病死率逐渐转变为如何减少术后并发症, 提高患儿的远期生存质量。Menache等<sup>[1]</sup>的回顾性研究结果显示先心病术后患儿神经系统并发症的发生率可高达25%。目前认为心内直视手术体外循环中低血压、栓塞和血液稀释等引起脑缺血缺氧是造成先心病患儿术后认知功能发育障碍的主要原因。也有研究发现先心病患儿术前可能存在神经系统功能异常<sup>[2]</sup>, 这往往也与脑组织缺血缺氧有关。围术期应用脑氧饱和度监测仪可及时监测脑组织氧合情况的变化<sup>[3]</sup>。健康儿童脑组织氧合

指数基础值约为70%, 但先心病患儿脑组织氧合指数基础值及其影响因素尚不明确。本研究旨在观察不同分流方向对先心病患儿脑组织氧合的影响。

## 1 对象与方法

### 1.1 对象

2016年1月1日—9月1日在上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心择期行法洛四联症(tetralogy of Fallot, TOF)根治术(TOF组)、室间隔缺损(ventricular

**[基金项目]** 上海市浦东新区科技发展基金创新资金项目(PKJ2013-Y61)(Science and Technology Innovation Fund of Pudong District of Shanghai, PKJ2013-Y61)。

**[作者简介]** 姜 静(1990—), 女, 硕士生; 电子信箱: jingjiang126@126.com。

**[通信作者]** 黄 悦, 电子信箱: doctormc@126.com。



septal defect, VSD) 修补术 (VSD 组) 以及腹股沟斜疝修补术 (对照组) 患儿各 20 例, 年龄 4 ~ 24 个月。排除标准包括心功能不全 (射血分数 <60%)、呼吸系统功能异常、颅脑疾病、出生窒息史、发热和神经系统异常相关的遗传代谢性疾病等。研究获得医院伦理委员会批准, 入组患儿均由监护人签署知情同意书。

1.2 方法

患儿由家长陪同, 采用 NIRS (NIRO-100, 日本 Hamamatsu) 监测脑组织氧合指数 (tissue oxygenation index, TOI)。患儿仰卧位, 自主呼吸, 大脑中位, 乙醇溶液擦拭前额部消毒去脂, 将双探头传感器紧贴于前额两侧眉骨上方 1 ~ 2 cm<sup>[2]</sup>, 避开脑中线, 防止矢状窦和额窦的影响。弹力绷带遮光固定探头, 连续监测 5 min, 取脑组织血氧饱和度 (SpO<sub>2</sub>) 平均值。局部脑组织氧摄取率 (fractional tissue oxygen extraction, FTOE) 根据公式 FTOE= (SpO<sub>2</sub>-TOI) /SpO<sub>2</sub><sup>[4]</sup> 确定。予 Intellivue X2 (PHILIPS) 监护仪监测并记录患儿无创血压 (NIBP)、心率 (HR)、SpO<sub>2</sub>, 并记录术前血红蛋白浓度 (Hb)、红细胞压积 (HCT) 等。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 17.0 统计软件进行数据处理。根据 Kurth 等<sup>[5]</sup> 的研究确定各组均数及标准差, 设定  $\alpha=0.05$ ,  $\beta=0.01$ , 采用 3 组均数比较所需样本量的计算公式, 计算每组所需样本量为 20。采用 Shapiro-Wilk 方法检验数据是否服从正态分布, 符合正态分布数据以  $\bar{x} \pm s$  表示, 组间比较采用单因素方差分析。非正态分布数据以中位数 (四分位数范围) 表示, 进行秩和检验。TOI 与其他变量间相关性采用 Pearson 相关系数表示。采用多重线性回归分析探讨 TOI 的影响因素。 $P<0.05$  表示差异有统计学意义。

表 3 3 组患儿 MAP、SpO<sub>2</sub>、HR、HCT 和 Hb 的比较 ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n=60$ )  
Tab 3 Comparison of MAP, SpO<sub>2</sub>, HR, HCT and Hb among three groups ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n=60$ )

组别	MAP/mmHg	SpO <sub>2</sub> /%	HR/(次/min)	HCT	Hb/(g/L)
VSD 组	65.8±8.0	97.4±2.3 <sup>①</sup>	140.1±25.7	35.0±3.5 <sup>②</sup>	112.2±12.1 <sup>③</sup>
TOF 组	70.7±6.6	85.8±11.1	142.5±21.0	39.5±7.2	131.2±24.2
对照组	64.9±6.9	98.8±3.91 <sup>①</sup>	140.3±24.4	35.5±3.5 <sup>③</sup>	114.1±11.2 <sup>③</sup>

注: MAP 为平均动脉压; 1 mmHg=0.133 kPa; <sup>①</sup>  $P=0.000$ , <sup>②</sup>  $P=0.008$ , <sup>③</sup>  $P=0.021$ , <sup>④</sup>  $P=0.001$ , <sup>⑤</sup>  $P=0.003$ , 均与 TOF 组比较。

2.3 相关性分析

各组患儿左右两侧 TOI 比较无明显差异, 取左右两侧 TOI 均值进行相关性分析。双变量相关分析结果显示: 2 组先心病患儿 TOI 与术前 HCT、Hb 呈负相关

2 结果

2.1 患儿一般情况

3 组患儿年龄、性别构成比和体质量比较, 差异无统计学意义 (表 1)。

表 1 3 组患儿一般情况比较 ( $n=60$ )  
Tab 1 Comparison of general information among three groups ( $n=60$ )

组别	年龄/月	男/女/ $n$	体质量/kg
VSD 组	12.5±6.5	14/6	9.2±2.6
TOF 组	11.8±6.1	14/6	8.3±2.3
对照组	10.4±5.8	15/5	9.8±1.9

2.2 组间指标比较

VSD 组患儿 TOI 与对照组的差异无统计学意义 ( $P=0.301$ ); TOF 组患儿 TOI 明显低于 VSD 组和对照组 (均  $P=0.000$ ); 仅 TOF 组的 FTOE 与 VSD 组的差异具有统计学意义 ( $P=0.005$ ), 其余各组之间差异均无统计学意义 (表 2)。术前 SpO<sub>2</sub>, TOF 组明显低于 VSD 组及对照组 (均  $P=0.000$ ); TOF 组患儿的 Hb 及 HCT 值明显高于 VSD 组及对照组, 差异均有统计学意义 (均  $P<0.05$ ) (表 3)。有 4 例患儿 TOI 低于 50%, 且均为 TOF 组患儿。所有患儿均康复出院, 术后无脑卒中、痉挛等神经系统并发症。

表 2 3 组患儿 TOI 和 FTOE 比较 ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n=60$ )  
Tab2 Comparison of TOI and FTOE among three groups ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n=60$ )

组别	左侧 TOI/%	右侧 TOI/%	FTOE/%
VSD 组	68.7±6.3 <sup>①</sup>	69.4±4.8 <sup>①</sup>	29.1±5.8
TOF 组	54.6±8.2	53.9±6.2	32.3±4.2 <sup>②</sup>
对照组	66.4±4.3 <sup>①</sup>	67.2±3.8 <sup>①</sup>	32.4±7.8

注: <sup>①</sup>  $P=0.000$ , 与 TOF 组比较; <sup>②</sup>  $P=0.005$ , 与 VSD 组比较。

( $P<0.05$ ), 与 SpO<sub>2</sub>、MAP 呈正相关 ( $P<0.05$ ), 其中与 SpO<sub>2</sub> 相关性最好 ( $r=0.560$ ) (表 4)。将单因素分析中统计学差异显著的指标作为自变量引入多元逐步线性回归分析模型, 入选标准为 0.05, 剔除标准 0.01, 得到回归方程

$y=8.408+0.581x$  (决定系数  $r^2=0.369$ ,  $P=0.000$ )。SpO<sub>2</sub> 与 TOI 相关, 但由于决定系数  $r^2$  仅为 0.369, 表明 SpO<sub>2</sub> 对 TOI 的预测性不佳。

表 4 TOI 相关因素分析  
Tab 4 Analysis of related factors of TOI

相关因素	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值
年龄	0.196	0.075
SpO <sub>2</sub>	0.607	0.000
HCT	-0.399	0.020
Hb	-0.412	0.014
MAP	0.243	0.037

3 讨论

先心病患儿术后神经功能障碍并不少见, 可表现为术后早期出现脑卒中、癫痫等, 也可以表现为学习能力下降、注意力障碍、运动障碍等远期症状<sup>[6]</sup>。出现这些症状可能与这些患儿术前就存在脑组织缺血缺氧有关, 而这可能与心内异常分流有关。心内分流方向不同, 脑组织氧合及灌注状态也不同。因此, 本研究选择临床具有代表性的先心病——左向右分流的 VSD 和右向左分流的 TOF 患儿作为研究对象。

TOI 反映脑组织氧供和氧耗的平衡, 任何影响脑组织氧供需平衡的因素均会影响 TOI。脑组织氧供取决于脑血流、动脉血氧含量以及 Hb 等, 脑氧耗影响因素包括脑组织氧代谢率以及体温等。本研究结果显示 TOF 组患儿左右两侧 TOI 均明显低于 VSD 组, 而 FTOE 却显著升高。VSD、主动脉骑跨、右心室肥厚和右心室流出道狭窄是 TOF 的 4 项病理特征, 由此所致的右向左分流使大量未氧合血进入体循环系统, 造成体循环系统低氧, 脑组织氧供相应减少。根据本研究多元线性回归分析的结果, TOI 的众多影响因素中, 仅 SpO<sub>2</sub> 纳入最终的回归方程。这意味着右向左分流先心病患儿术前 TOI 降低与 SpO<sub>2</sub> 降低相关。此外, 为了增加组织氧供, 长期缺氧又可导致红细胞计数、血红蛋白和红细胞压积升高, 使血液黏滞度增大, 脑血流减少<sup>[7]</sup>。因此, 造成 TOF 患儿的基础 TOI 明显低于 VSD 患儿和正常儿童。虽然对于患儿, 可致神经功能损伤的 TOI 值尚不可知, 但一些研究者依据目前为数不多的动物实验和成人研究结果达成共识, 将 TOI 从基线降低 20% 或绝对值低于 50% 作为潜在的缺氧损伤的指征, 并且需要干预<sup>[3]</sup>。本研究中 TOF 组 80% (16/20) 的患儿 TOI 并未低于 50%, 与 TOF 组患儿 FTOE 显著升高以及脑血

流的机体自身调节作用有关。当动脉血氧分压 (PaO<sub>2</sub>) 低于 50 mmHg, 会刺激脑血管扩张, 使脑血流增加。动脉血二氧化碳分压 (PaCO<sub>2</sub>) 是脑血流自身代谢调节的另一影响因素。TOF 患儿由于右心室流出道狭窄, 使肺循环血流减少, 二氧化碳量排出减少, 机体 PaCO<sub>2</sub> 明显升高, 会舒张脑血管平滑肌, 扩张脑血管, 使脑血流增加。大部分 TOF 患儿, 随着疾病进展可表现出紫绀加重, Hb 和 HCT 升高以及严重低氧血症, 脑血流的自身调节机制失代偿而使 TOI 进一步降低。本研究中 TOF 组 4 例患儿 TOI 低于 50%, 虽然临床并未表现出脑卒中、痉挛等神经系统症状, 但是根据目前共识, 可能已经存在神经功能损伤。因此, TOF 患儿早期, 甚至新生儿期进行手术矫治可能是改善神经系统预后的方法。

VSD 组患儿两侧 TOI 与对照组比较, 均无明显差异。既往研究中, 由于实验条件不同, 对存在心内左向右分流患儿 TOI 基础值的研究结果不尽相同。有研究<sup>[8]</sup>将 VSD、完全性房室间隔缺损 (complete atrioventricular canal, CAVC) 和房间隔缺损 (atrial septal defect, ASD) 等归入同一组, 认为左向右分流不仅造成患儿体循环灌注不良, 还将波及脑部灌注, 使 TOI 降低。CAVC 的病理变化可导致心内四腔相通和房室瓣膜异常, 由此产生大量的左向右分流, 疾病早期即可进展为充血性心力衰竭 (congestive heart failure, CHF)、肺动脉高压, 甚至阻塞性肺血管病变 (pulmonary vascular obstructive disease, PVOD) 和双向分流, 因此可造成脑血流和 TOI 降低。入组患儿疾病类型不同, 是造成本研究与上述研究结果不同的原因。VSD 患儿的左向右分流量差异很大, 分流量大小取决于缺损大小和体、肺循环阻力相对大小。大型非限制性 VSD 也会产生大的分流, 小型缺损分流量则受到限制, 患儿可无临床症状。同时, 大型非限制性 VSD 患儿体循环血流量不足可能通过血中儿茶酚胺增加和交感神经兴奋, 使心肌收缩力增强和体循环血管收缩, 维持血压代偿。脑血流还可以通过自身压力调节机制保持稳定。当 MAP 在 50 ~ 150 mmHg 范围内, 机体可通过调节脑血管直径维持脑血流相对恒定, 保证脑组织氧供。同时, 我们也意识到大型非限制性 VSD 分流量超过体循环及脑循环代偿后, 可能对 TOI 产生影响。没有根据 VSD 分流量大小进行分组观察是本研究的缺陷。

FTOE 反映脑组织氧供和脑氧耗的匹配关系, 即脑氧供需平衡<sup>[9]</sup>, 直接反映器官活性<sup>[10]</sup>, 且不受 Hb 影响。成人、健康儿童及动物 FTOE 均在 20% ~ 40%。本研究观察结果显示, 3 组患儿 FTOE 均在正常范围内, 但两两比较结果显示 TOF 组患儿 FTOE 高于 VSD 组患儿。TOF 患

儿脑组织氧输送降低, 可能通过代偿性增加脑组织氧摄取以补充氧供不足。Hövels-Gürich 等<sup>[11-12]</sup>进行一系列研究, 发现 TOF 患儿术后远期语言、注意力功能障碍的发生率较 VSD 患儿高。但目前还没有研究明确围术期 TOI 与先心病术后患儿发生远期神经功能障碍的关系, 还需要大量大样本前瞻性研究确定两者的关系。

综上所述, 先心病患儿不同的心内分流方向可通过影响体循环氧供而影响脑组织氧合。TOF 患儿由于右向左分流, 体循环系统低氧, Hb 和 HCT 升高, 使得血液黏滞度增大, 脑血流减少, 导致脑组织缺血缺氧风险增大。TOI 监测可及时观察脑组织氧供, 为选择适当的手术时机提供参考, 改善患儿神经系统预后。

## 参 · 考 · 文 · 献

- [1] Menache C, du Plessis AJ, Wessel DL, et al. Current incidence of acute neurologic complications after open-heart operations in children[J]. Ann Thorac Surg, 2002, 73(6): 1752-1758.
- [2] Ortain C, Beca J, Lambeth J, et al. Regional alterations in cerebral growth exist preoperatively in infants with congenital heart disease[J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 2012, 143(6): 1264-1270.
- [3] Vretzakis G, Georgopoulou S, Stamoulis K, et al. Cerebral oximetry in cardiac anesthesia[J]. J Thorac Dis, 2014, 6(Suppl 1): S60-S69.
- [4] Naulaers G, Meyns B, Miserez M, et al. Use of tissue oxygenation index and fractional tissue oxygen extraction as non-invasive parameters for cerebral oxygenation[J]. Neonatology, 2007, 92(2): 120-126.
- [5] Kurth CD, Steven JL, Montenegro LM, et al. Cerebral oxygen saturation before congenital heart surgery[J]. Ann Thorac Surg, 2001, 72(1): 187-192.
- [6] Nelson DP, Andropoulos DB, Fraser CD Jr. Perioperative neuroprotective strategies[J]. Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Annu, 2008, 11(1): 49-56.
- [7] van der Veen PH, Muller M, Vincken KL, et al. Hemoglobin, hematocrit, and changes in cerebral blood flow: the second manifestations of arterial disease-magnetic resonance study[J]. Neurobiol Aging, 2015, 36(3): 1417-1423.
- [8] Fenton KN, Freeman K, Glogowski K, et al. The significance of baseline cerebral oxygen saturation in children undergoing congenital heart surgery[J]. Am J Surg, 2005, 190(2): 260-263.
- [9] Oja JM, Gillen JS, Kauppinen RA, et al. Determination of oxygen extraction ratios by magnetic resonance imaging[J]. J Cereb Blood Flow Metab, 1999, 19(12): 1289-1295.
- [10] Naulaers G, Meyns B, Miserez M, et al. Use of tissue oxygenation index and fractional tissue oxygen extraction as non-invasive parameters for cerebral oxygenation[J]. Neonatology, 2007, 92(2): 120-126.
- [11] Hövels-Gürich HH, Bauer SB, Schnitker R, et al. Long-term outcome of speech and language in children after corrective surgery for cyanotic or acyanotic cardiac defects in infancy[J]. Eur J Paediatr Neurol, 2008, 12(5): 378-386.
- [12] Hövels-Gürich HH, Konrad K, Skorzéński D, et al. Long-term neurodevelopmental outcome and exercise capacity after corrective surgery for tetralogy of Fallot or ventricular septal defect in infancy[J]. Ann Thorac Surg, 2006, 81(3): 958-966.

[收稿日期] 2017-02-16

[本文编辑] 吴 洋

## 学术快讯

### 上海交通大学医学院附属仁济医院举行第十届仁济男科论坛

2017年3月, 由上海交通大学医学院附属仁济医院泌尿男科、上海市男科学研究所承办的第十届仁济男科论坛在上海举行。论坛与会嘉宾包括美国德克萨斯州 MD anderson 癌症中心的王润教授、中国医师协会男科医师分会夏术阶会长、中华医学会男科学分会副主任委员刘继红教授、王忠教授等百余位中外专家。论坛上专家报告了最新调查数据, 我国男性不育发病率高达 10%, 仅次于心血管疾病和肿瘤。与会专家就男性不育的常见病因和典型病例, 以及梗阻性无精症、精索静脉曲张的显微手术技巧, 精囊镜治疗血精和射精管开口梗阻, 超声检查在男性不育症诊断价值等方面进行了深入探讨。

