

术野灌注 CO₂ 气体在体外循环心脏直视术中脑保护作用的研究

李 芝,王 俊,钟 斌,黄陈军,陈亦江,邵永丰,仲昭澎,秦建伟*

(南京医科大学第一附属医院心胸外科,江苏 南京 210029)

[摘要] **目的:**探讨术野灌注 CO₂ 气体在体外循环心脏直视术患者中的脑保护作用。**方法:**2012年6月~2013年3月行体外循环心脏直视术患者97例,随机分为 CO₂ 灌注组(I组,50例)和对照组(II组,47例)。分别于麻醉诱导后5 min(T₀)以及主动脉开放后5 min(T₁)、1 h(T₂)、4 h(T₃)和24 h(T₄)检测血浆 S-100 β 和神经元特异性烯醇化酶(neuron specific enolase, NSE)水平。两组患者均于术前及术后第7天采用简易智能状态检查量表(mini-mental state examination, MMSE)评估认知功能。术后认知功能障碍(postoperative cognitive dysfunction, POCD)的诊断以术前测试值为对照,等于或超过1个标准差诊断为 POCD。**结果:**I组患者 T₁~T₃ 时间点的 S-100 β 和 T₁~T₄ 时间点的 NSE 水平较 T₀ 明显升高($P < 0.05$); II组患者 T₁~T₄ 时间点 S-100 β 和 NSE 水平均较 T₀ 明显升高($P < 0.05$)。与 II组比较, I组 S-100 β 水平在 T₁~T₄ 时间点显著降低($P < 0.05$), NSE 水平在 T₂~T₄ 时间点也明显降低($P < 0.05$)。两组患者中各有2例因病情危重术后第7天无法行 MMSE 检测,其余患者术后 MMSE 评分均较术前明显降低($P < 0.05$),且 II组的评分较 I组降低更明显($P < 0.05$)。I组术后出现 POCD 16例, II组为25例,差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论:**术野灌注 CO₂ 气体可降低心脏直视术患者术后 S-100 β 和 NSE 升高的水平,并改善术后早期认知功能,具有脑保护作用,有临床推广价值。

[关键词] CO₂; 脑保护; 体外循环; 心脏直视术; 术后认知功能障碍

[中图分类号] R654.1

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2014)09-1240-04

doi: 10.7655/NYDXBNS20140918

The cerebral protection of carbon dioxide field flooding on open heart surgery with extracorporeal circulation

Li Zhi, Wang Jun, Zhong Bin, Huang Chenjun, Chen Yijiang, Shao Yongfeng, Zhong Zhaopeng, Qin Jianwei*

(Department of Cardiothoracic Surgery, the First Affiliated Hospital of NJMU, Nanjing 210029, China)

[Abstract] **Objective:** To explore the cerebral protection of carbon dioxide(CO₂) field flooding on open heart surgery with extracorporeal circulation (ECC). **Methods:** From Jun 2012 to Mar 2013, 97 patients undergoing open heart surgery with ECC were randomly divided into either CO₂ insufflation (group I, $n = 50$) or unprotected controls (group II, $n = 47$). Blood samples were collected from the internal jugular vein at 5 min after anesthesia(T₀), 5 min(T₁), 1 h(T₂), 4 h(T₃) and 24 h(T₄) after release of the aortic cross-clamp, and the plasma concentrations of S-100 β and neuronspecific enolase (NSE) were measured. The mini-mental state examination (MMSE) was performed to assess cognitive function before and 7 days after the operation. It was considered to be postoperative cognitive dysfunction (POCD) when the score decreased ≥ 1 standard deviation. **Results:** The plasma concentrations of S-100 β at T₁-T₃ and NSE at T₁-T₄ in group I were higher than those at T₀ ($P < 0.05$). The plasma concentrations of S-100 β and NSE at T₁-T₄ in group II were higher than those at T₀ ($P < 0.05$). Compared with group II, the concentrations of S-100 β at T₁-T₄ and NSE at T₂-T₄ in Group I were significantly decreased ($P < 0.05$). MMSE after surgery could not be performed in two patients of each group for reduced physical or mental status on the 7th postoperative day, respectively. The postoperative MMSE scores were significantly reduced in both groups compared with preoperative MMSE scores ($P < 0.05$), and the score in group II was lower than that in group I ($P < 0.05$). Sixteen patients suffered POCD in group I, and 25 cases in group II, and the differences were significant ($P < 0.05$). **Conclusion:** It is very important to apply CO₂ field flooding during open heart surgery, which can reduce the increasing extent of plasma S100 β and NSE concentrations, and improve early postoperative cognitive function and cerebral protection.

[基金项目] 江苏高校优势学科建设工程资助项目(JX10231801)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: jwqin_oths@163.com

[Key words] carbon dioxide;cerebral protection;extracorporeal circulation;open heart surgery;postoperative cognitive dysfunction

[Acta Univ Med Nanjing, 2014, 34(09): 1240-1243]

随着麻醉、体外循环(extracorporeal circulation, ECC)和外科技术的改进,心脏手术的成功率及安全性明显提高,但相关神经系统的损伤仍是其主要并发症之一^[1]。体外循环术后 1 个月认知功能障碍(postoperative cognitive dysfunction, POCD)发生率为 30%~65%,而 5 个月后仍有 20%~40% 的患者存在 POCD^[2],直接影响患者术后生活质量,给家庭和社会带来沉重负担。本研究通过术野灌注 CO₂ 气体,观察 ECC 下心脏直视术患者围手术期 S-100 β 、神经元特异性烯醇化酶(neuron specific enolase, NSE)以及认知功能的变化,探讨 CO₂ 气体在 ECC 心脏直视术中的脑保护作用。

1 对象和方法

1.1 对象

选择 2012 年 6 月~2013 年 3 月在南京医科大学第一附属医院心胸外科择期行心脏直视术患者 97 例,男 40 例,女 57 例,年龄 20~77 岁,签署知情同意后,纳入研究。排除标准:①颈内动脉狭窄(>50%);②神经精神障碍;③脑外伤或脑血管意外史;⑤体外循环手术史;⑥肝肾功能障碍者。其中二尖瓣置换 36 例,二尖瓣成形 3 例,主动脉瓣置换 24 例,二尖瓣和主动脉瓣置换 31 例,Bentall 手术 3 例。同期行三尖瓣置换 4 例,三尖瓣成形 50 例,左房血栓清除 10 例。根据手术的不同随机分为 CO₂ 治疗组(I 组, $n = 50$),对照组血分数、吸烟史以及合并症方面具体见表 1。

1.2 方法

1.2.1 麻醉和治疗方法

手术采用静吸复合麻醉,体外循环采用德国 MAQUET 体外循环机,Edwards 膜式氧合器。采用 4:1 高钾含血冷停搏液经主动脉根部逆行间断灌注以保护心肌,心肌表面适当放置冰屑。在中度低温(28℃~32℃)和适度血液稀释(Hct:0.25~0.30)体外循环下行心脏直视术,平均动脉压维持在 60~80 mmHg,流量维持在 2.4 L/(min·m²),术中 α 稳态管理血气。手术均采用标准胸骨正中切口,开放循环前常规采用头低位,张肺,轻柔按摩心脏,经主动脉根部充分排气,主动脉开放后并行循环,复温至鼻咽温 37℃ 或肛温 36℃,循环稳定后脱离心肺机。二尖瓣置换均

经右房-房间隔径路,采用连续缝合。主动脉瓣置换均行主动脉根部斜切口,间断外翻褥式缝合。全组手术由同一组手术医师完成。

CO₂ 治疗组在打开心包后开始灌注 CO₂, 采用内径 2 mm 的灌注管,末端覆盖海绵纱布以使气流弥散,缝合固定在膈面心包上,流量设定为 5 L/min,在使用心外吸引时加大流量至 10 L/min。对照组不采用 CO₂ 灌注。心内吸引流量为 1.5 L/min,心外吸引流量设定为 8 L/min。

1.2.2 观察指标

于麻醉诱导后 5 min(T₀),主动脉开放后 5 min(T₁),1 h(T₂),4 h(T₃)和 24 h(T₄)取颈内静脉血,检测血浆 S-100 β 和 NSE 水平。采用酶联免疫吸附法定量检测患者血浆中 S-100 β 蛋白(CanAg 公司,瑞典)和 NSE(北京博士德生物工程公司)浓度。为消除 ECC 中血液稀释因素影响,用 Taylor 公式:稀释后物质含量校正值=实际测得值 \times (术前红细胞压积/取样时红细胞压积)。所有患者于术前和术后第 7 天行简易智能状态检查量表(mini-mental state examination, MMSE)测试以了解认知功能,判定 POCD 的标准是 MMSE 评分值降低大于或等于术前该组评分的标准差^[3],记录 POCD 发生率。

1.3 统计学方法

应用 SPSS11.5 进行统计学分析,计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组内比较采用方差分析,组间比较采用独立样本 t 检验,计数资料采用卡方检验或确切概率法检验。 $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

两组患者年龄、性别、体质指数、射血分数、吸烟史、合并症、主动脉阻断时间、体外循环时间、手术时间、术后带气管插管时间以及住院时间差异均无统计学意义($P > 0.05$,表 1)。

I 组与 II 组患者不同时间点血浆 S-100 β 和 NSE 浓度变化见表 2。I 组患者 T₁~T₃ 时间点的 S-100 β 和 T₁~T₄ 时间点的 NSE 水平较 T₀ 明显升高($P < 0.05$);II 组患者 T₁~T₄ 时间点 S-100 β 和 NSE 水平均较 T₀ 明显升高($P < 0.05$)。组间比较,两组 S-100 β 和 NSE 水平在 T₀ 无明显差异,I 组 S-100 β

表1 两组患者的一般资料

Table 1 Demographic characteristics between patients in the two groups

患者资料	I组	II组	t值	χ^2 值	P值
年龄(岁)	48.7 ± 12.0	49.5 ± 11.4	0.340	-	0.734
性别(男/女)	21/29	19/28	-	0.025	0.875
体质指数	23.48 ± 3.86	22.79 ± 4.14	0.843	-	0.401
射血分数(%)	59.2 ± 5.4	58.7 ± 5.2	0.539	-	0.591
吸烟史(例)	5	4	-	-	1.000*
高血压(例)	10	9	-	0.011	0.916
糖尿病(例)	3	0	-	-	0.243*
心房颤动(例)	15	17	-	0.417	0.518
冠心病(例)	3	1	-	-	0.618*
主动脉阻断时间(min)	73.8 ± 22.6	70.3 ± 25.0	0.734	-	0.465
体外循环时间(min)	106.3 ± 27.0	100.6 ± 30.2	0.985	-	0.327
手术时间(min)	195.0 ± 35.2	188.3 ± 40.0	0.877	-	0.383
术后带管时间(h)	14.90 ± 9.46	15.96 ± 9.72	0.547	-	0.586
术后住院时间(h)	10.68 ± 2.24	11.36 ± 2.57	1.395	-	0.166

注: *采用确切概率法检验。

表2 两组患者不同时间点血浆 S-100 β 和 NSE 浓度变化Table 2 The changes of S-100 β and NSE concentration in the CO₂ insufflation group and the control group at different time points

指标	组别	T0	T1	T2	T3	T4
S-100 β (μ g/L)	I组	0.26 ± 0.07	1.23 ± 0.10* ^{##}	1.83 ± 0.16* ^{##}	1.21 ± 0.11* [#]	0.30 ± 0.07 [#]
	II组	0.28 ± 0.05	1.31 ± 1.12*	2.10 ± 0.17*	1.27 ± 0.12*	0.34 ± 0.08*
NSE(μ g/L)	I组	3.44 ± 0.60	7.52 ± 1.24*	11.58 ± 1.49* [#]	14.86 ± 1.71* ^{##}	5.01 ± 0.78* [#]
	II组	3.39 ± 0.69	8.01 ± 1.40*	12.30 ± 1.82*	15.89 ± 2.07*	5.32 ± 0.72*

注: 与 T0 比较, * $P < 0.05$; 与 II 组比较, [#] $P < 0.05$, ^{##} $P < 0.01$ 。

在 T1~T4 时间点显著低于 II 组 ($P < 0.05$), 在 T2~T4 时间点 I 组 NSE 明显低于 II 组 ($P < 0.05$)。

术后第 7 天两组患者中各有 2 例患者因病情危重无法行 MMSE 检测, 其余患者 MMSE 评分比较见表 3。两组患者术后 MMSE 评分均较术前明显下降; 组间比较, 两组术前 MMSE 评分无明显差异, I 组术后第 7 天 MMSE 评分显著高于 II 组 ($P < 0.05$), 术后第 7 天 I 组中共 16 例发生 POCD(33.3%), II 组中 25 例发生 POCD(55.6%), 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。

表3 两组患者 MMSE 评分比较

Table 3 Comparison of MMSE scores between patients in the two groups

组别	术前	术后第 7 天
I 组(n=48)	28.90 ± 1.10	27.69 ± 1.73* [#]
II 组(n=45)	28.98 ± 1.08	26.93 ± 1.90*

注: 与术前比较, * $P < 0.05$; 与 II 组比较, [#] $P < 0.05$ 。

3 讨论

体外循环后脑损伤机制十分复杂, 主要是脑组织缺血性损伤和炎症反应性损伤所致^[4]。目前认为

栓塞是造成脑组织缺血缺氧性损害的最主要原因^[5], 栓子包括气体和微栓固体栓子。前者主要是主动脉开放前左心系统内未排尽的空气; 后者主要来自主动脉插管部位脱落的斑块、心内吸引吸入的脂肪微粒、血小板聚合物和手术野中的异物等。

近来研究表明气栓在 ECC 脑损伤作用被严重低估, Abu-Omar 等^[6]在 ECC 冠状动脉搭桥手术患者中发现 75% 的栓子为气栓, 固体栓子仅为 25%, 并且栓子的数量与大脑额叶前部活动降低的程度密切相关。心脏直视术中尽管经主动脉根部或心尖穿刺仔细排气, 但心脏复跳后经食管超声心动图检查心腔内仍然可发现大量气栓^[7], 并且通过经颅多普勒超声检查发现一旦心脏复跳开始射血即有大量气栓进入脑部^[8]。

CO₂ 气体在水中的溶解度是空气的 25 倍, 比重比空气高 50%, 因此在心脏直视术中灌注 CO₂ 气体充填手术野及心腔, 可减少心腔残留气体量和动脉空气栓塞的发生^[9]。在动物实验中已经证实了其脑保护的有效性^[10], 但在临床上关于其对术后认知功能的影响研究较少且效果不明显。我们认为其原因

在于未能使 CO₂ 有效的覆盖术野。

传统的 CO₂ 灌注方法采用灌注管直接吹入 CO₂,当流量小时,由于 CO₂ 气体溶解在血液中以及向空气中弥散,导致不能有效覆盖心包腔;当流量大时,由于 CO₂ 气体通过管道形成射流,从而带入了周围空气,导致术野 CO₂ 浓度的降低,临床上无脑保护作用^[9]。Svenarud 等^[11]在体外模型中通过气体弥散装置吹入 CO₂,吸取术野的气体通过氧感测仪测定其氧含量再计算出空气残留量,发现流量在 5 L/min 以上时残留的空气 ≤ 0.65%,从而获得满意的术野覆盖。我们采用自制的气体弥散装置,在灌注管的前端包扎海绵纱布(图 1),在切开心脏前即开始灌注 CO₂,从而避免了 ECC 插管时的空气栓塞,并且在随后使用心外吸引时增加 CO₂ 流量,以避免吸引器吸空术野的 CO₂,故而有效地对术野进行 CO₂ 气体覆盖。



CO₂ 气体弥散装置采用内径 2 mm 的灌注管,其一端覆盖海绵纱布以达到气流弥散的目的。

图 1 CO₂ 气体弥散装置采用的灌注管

Figure 1 The tube in CO₂ insufflation system

S-100β 只存在于神经胶质细胞和施旺细胞中。NSE 主要分布于神经元和神经内分泌细胞中。S-100β 和 NSE 在血浆中的含量不受 ECC 期间的肝素、鱼精蛋白等的影响,是早期诊断脑损伤的特异性生化指标^[1],但 NSE 水平可因溶血而升高,影响其特异性^[13]。MMSE 是认知功能障碍最常用的检查工具之一,被选入诊断用检查提纲。本研究中 S-100β、NSE 数值在主动脉开放后较术前显著升高,CO₂ 灌注组升高的程度明显低于对照组。MMSE 检测评分 CO₂ 灌注组显著好于对照组,POCD 发生率明显低于对照组,可见术野灌注 CO₂ 可改善术后早期认知功能,可能具有间接的脑保护作用。CO₂ 价格便宜,临床上容易施行术野灌注 CO₂ 气体,但如何监测已经达到有效的术野覆盖,以及其对中远期认知功能的影响尚有待进一步研究。

[参考文献]

[1] Baranyi A,Rothenhäusler 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

[2] Zheng F, Sheinberg R, Yee MS, et al. Cerebral near-infrared spectroscopy monitoring and neurologic outcomes in adult cardiac surgery patients: a systematic review[J]. *Anesth Analg*, 2013, 116(3): 663-676

[3] Mitchell SJ, Merry AF, Frampton C, et al. Cerebral protection by lidocaine during cardiac operations: a follow-up study[J]. *Ann Thorac Surg*, 2009, 87(3): 820-825

[4] Nicolini F, Maestri F, Fragnito C, et al. Early neurological injury after cardiac surgery: insights from a single centre prospective study[J]. *Acta Biomed*, 2013, 84(1): 44-52

[5] Carrascal Y, Guerrero AL. Neurological damage related to cardiac surgery: pathophysiology, diagnostic tools and prevention strategies. Using actual knowledge for planning the future[J]. *Neurologist*, 2010, 16(3): 152-164

[6] Abu-Omar Y, Cader S, Guerrieri Wolf L, et al. Short-term changes in cerebral activity in on-pump and off-pump cardiac surgery defined by functional magnetic resonance imaging and their relationship to microembolization[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2006, 132(5): 1119-1125

[7] Akiyama K, Arisawa S, Ide M, et al. Intraoperative cardiac assessment with transesophageal echocardiography for decision-making in cardiac anesthesia[J]. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*, 2013, 61(6): 320-329

[8] Nedelmann M, Schleicher N, Doenges S, et al. Ultrasound destruction of air microemboli as a novel approach to brain protection in cardiac surgery[J]. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2013, 27(5): 876-883

[9] Svenarud P, Persson M, van der Linden J. Effect of CO₂ insufflation on the number and behavior of air microemboli in open-heart surgery: a randomized clinical trial[J]. *Circulation*, 2004, 109(9): 1127-1132

[10] Martens S, Theisen A, Balzer JO, et al. Improved cerebral protection through replacement of residual intracavitary air by carbon dioxide: a porcine model using diffusion-weighted MRI[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2004, 127(1): 51-56

[11] Svenarud P, Persson M, van der Linden J. Intermittent or continuous carbon dioxide insufflation for de-airing of the cardiothoracic wound cavity? An experimental study with a new gas-diffuser[J]. *Anesth Analg*, 2003, 96(2): 321-327

[12] 王 宁, 陆 军, 朱美华, 等. 围术期应用乌司他丁对高血压脑出血患者的脑保护作用[J]. *南京医科大学学报: 自然科学版*, 2010, 30(1): 112-113