

儿童先天性心脏病术后 认知功能障碍的研究现状与进展

申青华 王震宇综述 黄惠民审校

【摘要】 影响儿童先天性心脏病术后神经认知功能的原因很多,先天性大脑发育异常、遗传综合征及心脏畸形导致的大脑缺血缺氧增加了术后神经功能障碍的危险性。术中麻醉、体外循环及深低温停循环时间、主动脉阻断时间、炎症反应及大脑灌注不足、微栓等均可加重神经发育障碍;患儿术后恢复情况亦会影响远期认知功能。

【关键词】 体外循环;认知功能障碍;先天性心脏病

先天性心脏病的发病率约占每年活产新生儿总数的 7%~8%。有文献报道,较之成年患者在体外循环(extracorporeal circulation, ECC)心脏术后 7%~8%的神经系统并发症的发生率,婴幼儿及儿童术后神经系统并发症的发生率可高达 42%~67%^[1-3]。术后神经功能障碍早期多表现为中风、癫痫发作;远期多以智力发育迟缓、运动障碍、学习能力下降和社会适应能力降低等认知功能障碍为主,且远期并发症的发生率更高^[4]。由于术后远期神经系统并发症更多地表现为亚临床症状,往往不易被发现,具有更大的潜在危害性。下面主要介绍先天性心脏病患儿术后认知功能障碍(postoperative cognitive dysfunction, POCD)的研究现状与进展。

1 POCD 的发生率

由于目前关于 POCD 的报道多以临床研究为主,考虑到患儿认知功能的基础水平可能存在差异,而且患儿疾病类型及对术后认知功能的评价方法也有不同,因此,对 ECC 辅助下先天性心脏病术后是否肯定并发 POCD 存在一些争议。

Mahle 等^[5]将 41 例 5~20 岁的非紫绀型先天性心脏病患者分为 ECC 手术组[转流中最低温

度 34℃,转流时间平均(54±22) min]和心导管介入组,采用单词和图形记忆测试辅以计算机评估以及数字广度测试,对患者术后 7~18 d 的脑功能进行评估。结果发现,两组患者术后脑神经功能障碍的发生率无明显差异。Stavinoha 等^[6]对 18 例 3~17 岁的房间隔缺损(ASD)患者进行术前及术后智商测定,结果发现,术后大脑认知功能较术前无明显改变。而与此相反, Wernovsky 等^[7]对 133 例平均年龄为 11.1 岁(年龄 3.7~41 岁)的 Fontan 术后患者,在术后 1.6~19.6 年(平均 6 年)时进行智商测定,发现其中 10 例(7.8%)的智商<70, 14 例(10.8%)的综合测试成绩<70,均低于正常水平,其余患者的认知功能处于正常水平。

2 POCD 的发病原因

2.1 术前因素

2.1.1 先天性发育异常 先天性心脏病患儿可同时伴发严重的遗传性疾病,如 Down's 综合征、DiGeorge 综合征等;也可能同时存在大脑局部发育异常,如小头畸形、脑室扩大、脑室周围低密度灶等。这些先天发育异常都会增加术后 POCD 的发生率。Gaynor 等^[8]对 188 例复杂先天性心脏病婴幼儿进行前瞻性调查,了解患者 1 岁时神经发育状况。他们发现患者的自身因素对神经发育影响较大,如 Down's 综合征、低出生体重、携

作者单位:200127 上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心心外科

带载脂蛋白-ε2 (APO-ε2) 等位基因等都是诱发 POCD 的高危因素。Karl 等^[9]的研究也证实术后智商低于同龄正常水平的患儿,术前大多有神经发育异常及低出生体重等情况。

2.1.2 继发性因素 先天性心脏病患者的心脏畸形会造成全身各组织、器官的灌注不足及缺氧。中枢神经系统对缺氧的耐受性最差,受损程度也最大。大脑长期的低灌注及酸中毒,也会造成脑室周围白质软化。由于心脏畸形造成的脑血流动力学不稳定会引起脑室周围出血。这些因素若得不到及时纠正,随着年龄的增长,可形成累积效应,严重影响神经功能发育^[10-13]。Karl 等^[9]研究发现,行 Switch 纠治术的患者围术期发生神经功能异常多与术前就存在的低氧血症及酸中毒有关。患者术前就出现神经发育异常及认知功能障碍,术后则可能进一步加重。因此,对于复杂先天性心脏病的患儿,建议尽早施行手术,以减少低灌注、缺氧及酸中毒等对大脑发育的不良影响,降低术后 POCD 的发生率。

2.1.3 其他因素 患儿的手术年龄、术前药物应用史、家庭经济情况、教育环境、情感特质(如抑郁或焦虑)及二次或多次手术等因素都会对术后认知功能产生影响^[13-15]。

2.2 术中因素

2.2.1 麻醉因素 麻醉药物会对神经元细胞膜受体、神经递质、离子通道、脑血流、脑代谢等方面产生影响,对中枢神经系统产生抑制作用,造成术后记忆力、注意力、语言理解能力以及社会适应能力障碍。由于麻醉药物在体内完全清除需要数天时间,故症状可持续数天至数周,严重者可长期存在^[16]。

2.2.2 主动脉阻断时间及 ECC 持续时间 主动脉阻断时间及 ECC 时间是引起 POCD 的两个重要因素。Hövels-Gürich 等^[13]对手术时平均年龄为 0.7 岁的法洛四联症(TOF)和室间隔缺损(VSD)患儿进行术后注意力测试,测试时平均年龄为 7.4 岁。结果发现,主动脉阻断时间与患儿的定向力呈负相关,ECC 持续时间与平均测试反应时间呈正相关、与执行控制能力呈负相关,而定

向力及执行控制能力与患儿术后运动功能及学习能力密切相关。也有文献报道,ECC 持续时间会影响患儿术后语言能力及智力发育等,术后中风的发生率也与 ECC 持续时间正相关^[14,15]。

2.2.3 转流温度管理 低温是 ECC 的基础保护手段,对脑保护起了重要作用。深低温停循环(deep hypothermia circulatory arrest, DHCA)技术作为复杂先天性心脏病,特别是主动脉弓畸形纠治术中重要的辅助措施,在临床上广泛应用。然而,ECC 时大脑各部位并非均匀降温,深部脑组织比脑皮层降温快。如果降到目标温度所用的时间过短或脑血流量不足,脑降温的不均匀性就更加明显,此时脑部热量重新分布易导致深部温度升高,不易耐受缺血缺氧^[17]。Wells 等^[18]对 31 例术中采用 DHCA 技术的先天性心脏病患儿(平均年龄为 15 个月)术后进行智力评估,结果显示他们的智商均低于其家庭中兄妹同龄时的智商水平。临床研究还发现,体温太低会增加术后舞蹈病的发生率^[19]。

2.2.4 炎症反应 在 ECC 过程中,由于血液同生物材料的广泛接触,以及心、肺、肾等器官的缺血再灌注损伤,会激活中性粒细胞产生大量的炎症因子,而炎症状态也是导致 POCD 的重要原因。大量研究证实,白细胞介素(IL)-6、IL-8、α-肿瘤坏死因子(TNF-α)等与术后 POCD 的发生具有高度的相关性^[20]。Heyer 等^[21]研究发现,转流中采用肝素涂层 ECC 管道的患儿较采用非肝素涂层管道的患儿,炎症反应明显减轻,术后 POCD 的发生率明显下降。这提示炎症损伤是诱发术后 POCD 的重要因素,但其中的确切机制还有待进一步深入研究。

2.2.5 其他因素 ECC 导致的脑微栓形成、大脑血流灌注不足、大脑温度波动、脑水肿等亦是 ECC 发生 POCD 的原因^[22,23]。

2.3 术后因素

术后某些因素也会影响患儿的神经功能。Hoffman 等^[24]对左心发育不良的儿童在术后 4 岁时进行神经发育水平测试,发现新生儿期施行 Norwood 术后静脉血氧饱和度<40%的患儿,发

生神经功能障碍的可能性大大增加。因此,他们建议维持较高的术后静脉血氧饱和度以减少神经系统的并发症。de Lange 等^[25]在动物实验中采用术中转流低温结合术后有限升温,将术后体温维持在较低的水平(35℃),结果发现 POCD 的发生率较术后立即升温至正常水平(37℃)组有明显下降。

目前关于 POCD 的研究多采用猪、狗、羊等大动物模型,无法进行认知功能等脑高级功能的评估。在临床研究中,外科技术水平的提高使复杂先天性心脏病患儿手术时间不断提前。大多数根治手术或姑息手术集中于出生后半年之内,此时患儿的大脑尚未完全发育成熟且无法配合测试,加上很难确定合适的对照组,因此对该阶段的患儿进行 ECC 及 DHCA 后认知功能的评估存在困难。此阶段的智测量表多为筛查性量表,其结果不能反映智力的发育水平。另外,很难排除围术期的其他因素。因此,有必要建立一个能够客观、正确评价先天性心脏病术后大脑认知功能的研究模式。近年来,利用大鼠建立 ECC 及 DHCA 模型的技术已趋于成熟,尤其对大鼠在行为学评估方面有很多成熟的实验方法,因此,利用大鼠等小动物建立模型,开展对先天性心脏病术后认知功能的评价将是未来发展的方向。

参 考 文 献

- [1] Chock VY, Reddy VM, Bernstein D, et al. Neurologic events in neonates treated surgically for congenital heart disease [J]. J Perinatol, 2006, 26(4): 237-242.
- [2] McQuillen PS, Barkovich AJ, Hamrick SE, et al. Temporal and anatomic risk profile of brain injury with neonatal repair of congenital heart defects [J]. Stroke, 2007, 38 (2 Suppl): 736-741.
- [3] Mahle W, Wernovsky G. Long-term developmental outcome of children with complex congenital heart disease [J]. Clin Perinatol, 2001, 28(1): 235-247.
- [4] Wernovsky G, Shillingford AJ, Gaynor JW. Central nervous system outcomes in children with complex congenital heart disease [J]. Curr Opin Cardiol, 2005, 20(2): 94-99.
- [5] Mahle WT, Lundine K, Kanter KR, et al. The short term effects of cardiopulmonary bypass on neurologic function in children and young adults [J]. Eur J Cardiothorac Surg, 2004, 26(5): 920-925.
- [6] Stavinoha PL, Fixler DE, Mahony L. Cardiopulmonary bypass to repair an atrial septal defect does not affect cognitive function in children [J]. Circulation, 2003, 107 (21): 2722-2725.
- [7] Wernovsky G, Stiles KM, Gauvreau K, et al. Cognitive development after the Fontan operation [J]. Circulation, 2000, 102(8): 883-889.
- [8] Gaynor JW, Wernovsky G, Jarvik GP, et al. Patient characteristics are important determinants of neurodevelopmental outcome at one year of age after neonatal and infant cardiac surgery [J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 2007, 133(5): 1344-1353.
- [9] Karl TR, Hall S, Ford G, et al. Arterial switch with full-flow cardiopulmonary bypass and limited circulatory arrest: neurodevelopmental outcome [J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 2004, 127(1): 213-222.
- [10] Mahle WT. Neurologic and cognitive outcomes in children with congenital heart disease [J]. Curr Opin Pediatr, 2001, 13(5): 482-486.
- [11] Hövels-Gürich HH, Konrad K, Skorzenski 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.
- [12] Bellinger DC, Wypij D, duPlessis AJ. Neurodevelopmental status at eight years in children with dextro-transposition of the great arteries: the Boston Circulatory Arrest Trial [J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 2003, 126 (5): 1385-1396.
- [13] Hövels-Gürich HH, Konrad K, Skorzenski D, et al. Attentional dysfunction in children after corrective cardiac surgery in infancy [J]. Ann Thorac Surg, 2007, 83 (4): 1425-1430.
- [14] 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.
- [15] Domi T, Edgell DS, McCrindle BW, et al. Frequency, predictors, and neurologic outcomes of vaso-occlusive strokes associated with cardiac surgery in children [J]. Pediatrics, 2008, 122(6): 1292-1298.
- [16] Bekker AY, Weeks EJ. Cognitive function after anaesthesia in the elderly [J]. Best Pract Res Clin Anaesthesiol, 2003, 17(2): 259-272.
- [17] Williams GD, Ramamoorthy C. Brain monitoring and protection during pediatric cardiac surgery [J]. Semin Cardiothorac Vasc Anesth, 2007, 11(1): 23-33.
- [18] Wells FC, Coghill S, Caplan HL, et al. Duration of circulatory arrest does influence the psychological development of children after cardiac operation in early life [J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 1983, 86(6): 823-831.

- [19] Arrica M, Bissonnette B. Therapeutic hypothermia[J]. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth*, 2007,11(1):6-15.
- [20] Gao L, Taha R, Gauvin D, et al. Postoperative cognitive dysfunction after cardiac surgery [J]. *Chest*, 2005, 128(5):3664-3670.
- [21] Heyer EJ, Lee KS, Manspeizer HE, et al. Heparin-bonded cardiopulmonary bypass circuits reduce cognitive dysfunction [J]. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2002, 16(1):37-42.
- [22] Martin JF, Melo RO, Sousa LP. Postoperative cognitive dysfunction after cardiac surgery[J]. *Rev Bras Cir Cardiovasc*, 2008, 23(2):245-255.
- [23] Grocott HP, Homi HM, Puskas F. Cognitive dysfunction after cardiac surgery: revisiting etiology[J]. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth*, 2005, 9(2):123-129.
- [24] Hoffman GM, Mussatto KA, Brosig CL, et al. Systemic venous oxygen saturation after the Norwood procedure and childhood neurodevelopmental outcome [J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2005, 130(4):1094-1100.
- [25] de Lange F, Jones WL, Mackensen GB, et al. The effect of limited rewarming and postoperative hypothermia on cognitive function in a rat cardiopulmonary bypass model [J]. *Anesth Analg*, 2008, 106(3):739-745.

(收稿:2009-03-09 修回:2009-03-19)

(本文编辑:丁媛媛)

(上接第 153 页)

- [8] Colombo A, Stankovic G, Orlie D, et al. Modified T-stenting technique with crushing for bifurcation lesions: immediate results and 30-day outcome [J]. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2003, 60(2):145-151.
- [9] Hoyer A, Iakovolu I, Ge L, et al. Long-term outcomes after stenting of bifurcation lesions with the "crush" technique: predictors of an adverse outcome[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2006, 47(10):1949-1958.
- [10] Suwaidi J, Berger P, Rihal C, et al. Immediate and long-term outcome of intracoronary stent implantation for true bifurcation lesion[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2000, 35(4):929-936.
- [11] Chevalier B, Glatt B, Royer T, et al. Placement of coronary stents in bifurcation lesions by the "culotte" technique[J]. *Am J Cardiol*, 1998, 82(8):943-949.
- [12] Colombo A. Bifurcational lesions and the "crush" technique: understanding why it works and why it doesn't-a kiss is not just a kiss[J]. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2004, 63(3):337-338.
- [13] Costa RA, Mintz GS, Carlier SG, et al. Bifurcation coronary lesions treated with the "crush" technique-an intravascular ultrasound analysis [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2005, 46(4):599-605.

(收稿:2008-04-21)

(本文编辑:金谷英)

(上接第 156 页)

- [20] Mangan PR, Harrington LE, O'Quinn DB, et al. Transforming growth factor-beta induces development of the T(H)17 lineage[J]. *Nature*, 2006, 441(7090):231-234.
- [21] Bettelli E, Carrier Y, Gao W, et al. Reciprocal developmental pathways for the generation of pathogenic effector TH17 and regulatory T cells [J]. *Nature*, 2006, 441(7090):235-238.
- [22] Ivanov IL, McKenzie BS, Zhou L, et al. The orphan nuclear receptor RORgamma directs the differentiation program of proinflammatory IL-17+ T helper cells[J]. *Cell*, 2006, 126(6):1121-1133.
- [23] Eriksson U, Kurrer MO, Sebald W, et al. Dual role of the IL-12/IFN-gamma axis in the development of autoimmune myocarditis: induction by IL-12 and protection by IFN-gamma[J]. *J Immunol*, 2001, 167(9):5464-5469.
- [24] Afanasyeva M, Wang Y, Kaya Z, et al. Interleukin-12 receptor/STAT4 signaling is required for the development of autoimmune myocarditis in mice by an interferon-gamma-independent pathway[J]. *Circulation*, 2001, 104(25):3145-3151.
- [25] Rangachari M, Mauermann N, Marty RR, et al. T-bet negatively regulates autoimmune myocarditis by suppressing local production of interleukin 17[J]. *J Exp Med*, 2006, 203(8):2009-2019.
- [26] Tam PE. Coxsackievirus myocarditis: interplay between virus and host in the pathogenesis of heart disease[J]. *Viral immunology*, 2006, 19(2):133-146.

(收稿:2008-12-01 修回:2009-02-26)

(本文编辑:金谷英)