**新生儿体外循环的近期成就和未来发展**

翻译：段欣 阜外医院

审校：沈佳 上海儿童医学中心

**编者按**

这篇文章详细介绍了新生儿体外循环心脏手术的进展以及未来发展方向，是为数不多的介绍新生儿心脏手术的文章。新生儿有其独特的生理特点，特别是早产儿，所以对体外循环灌注师来说是很大的挑战。此外，需要新生儿时期进行手术一般都是较复杂严重的心脏畸形如，大动脉转位，肺动脉闭锁，主动脉弓中断等，这类手术风险本身较大，再加上患儿器官未完全成熟，这也对灌注师提出了更高的要求。

本文作者也提到了，随着近年来体外循环设备和技术的进步，新生儿手术数量也逐渐增多，死亡率也再逐年降低，但是如何进一步降低患儿术后并发症出现，是摆在我们面前的有一个课题。阜外医院年新生儿手术量大约30例，我们为新生儿设计了更细更短的管路，减轻预充液对患儿血液稀释，保证术中Hb浓度在80g/L以上，术中使用白蛋白提高胶体渗透压，取得了满意的临床结果。但是正如文中作者所说，面对新生儿体外循环，我们还有一些未知的病理生理知识，以及意见统一的针对新生儿的体外循环指南。

**摘要**

改善新生儿体外循环的一个主要目标是迷你化管路和减少血液接触面。随着管路逐渐迷你化，即使新生儿也可以进行无血手术。由于现有文献的基础很难建立起输血指南，这些技术进步应与基于组织氧供监测的个体化输血方案一起加以利用。对于大多数的新生儿心脏手术，一些中心已经转向了常温体外循环，即使是复杂的新生儿手术，以避免低温的不良影响。深低温停循环不再是必须的，而是一种选择，选择性顺行脑灌注已成为常见做法。然而，考虑到这种技术存在不确定性，因此必须基于可靠得神经系统监测。在体外循环中维持患者特异性肝素浓度是另一个关键目标，因为新生儿抗凝血酶浓度基线较低，因此凝血酶抑制不足和术后出血的风险较高。由于他们的凝血系统不成熟，仅用标准凝血试验来指导新生儿的止血治疗是不合适的。在手术室使用间接肝素浓度测定法和整体粘弹性测定法可能是最佳策略。监测体外循环期间整体和区域供氧和耗氧指数已成为可能;然而，它们在新生儿中的应用仍存在未解决的技术问题，因此需要进一步验证。由于新生儿是未成熟心肌，单次冷停搏液灌注认为是最佳的心肌保护策略，但是其优越性仍有待证明。

**前言**

随着产前诊断，外科和体外循环，介入心脏病学，麻醉和重症监护的技术进步。在过去的30年里，几乎所有的先天性心脏病都可以通过完全修复或姑息手术来提高生活质量，并且死亡率逐渐降低。现在关注的重点已经从最大限度地提高生存率转移到如何获得最佳临床结果上来。

**血液保护**

虽然减少血制品使用是大多数中心的目标，但大多数接受心脏手术的新生儿仍然需要输注红细胞。研究表明输血与术后肺部并发症、血栓形成、肾脏损伤、晚期获得性感染和延长住院时间有关。然而，这仍然是一个有争议的话题，一项对11个先天性心脏手术的meta分析表明不能准确评价输血对患儿的影响。

在正常情况下，急性贫血可以通过心输出量的增加，更高的O2摄取率、血流再分配和氧解离曲线右移来补偿。一项前瞻性对照试验，对9个月大的婴儿进行双心室修复，比较体外循环期间20%和30%的目标HCT对患儿影响，结果显示低红细胞压积组术后第1天心脏指数下降，乳酸浓度升高，水潴留指数升高。对上述数据库进一步分析，CPB目标HCT为>25% vs 35%的婴儿，临床结果相似，最后得出结论即CPB期间的目标HCT>25%可以确保低温条件下婴儿的最佳灌注。在中度血液稀释过程中，全血粘度的降低有助于微循环血流的增加，这可以弥补较低的供氧量(DO2)。预防性的红细胞输注可能通过改变血液粘度而干扰这种代偿机制。此外，一些储存时间过久的红细胞缺乏自体红细胞的一些功能，最终可能会限制O2 向供应组织。在新生儿出生后的第一周，胎儿血红蛋白含有较多高氧亲和力的血红蛋白(P50 = 19.7 mm Hg)。当他们接受输血时，他们接受的是成人低氧亲和力的血红蛋白(P50 = 26.8 mm Hg)。因此，新生儿最初可能对血液稀释有良好的耐受性，但在输入成人血红蛋白后，耐受性发生改变。此外，衰老红细胞中ATP水平的降低导致变形能力的丧失，阻碍了微循环的流动，增加了对内皮的粘附，可能阻塞毛细血管；由于细胞膜的完整性破坏，释放钾和游离血红蛋白可能作为一氧化氮(NO)清除剂，增强血管收缩。此外，贮藏期间红细胞对葡萄糖的无氧代谢会导致乳酸酸中毒。一项对64名新生儿的随机试验显示，与传统红细胞相比，使用新鲜全血可以显著减少胸管引流，机械通气和ICU住院时间，24小时内输血量也更少。

许多医院CPB预充液量与新生儿血容量比值接近1:1，导致血液稀释达到100%。CPB管路的迷你化不仅减少了血液稀释和对血液制品的需求，还减少了血液与管路接触，降低了CPB相关炎症，降低了凝血和血小板聚集及激活。有统计显示如果使用迷你管路，超过70%的体重小于5公斤婴儿接受心脏手术可以从“无血”体外循环中受益。使用专门为新生儿设计的小预充氧合器以及带动脉微栓滤器(ALFs)的新一代氧合器最近问世，为节约用血作出巨大贡献。悬挂泵可以减少患者与管路之间的距离，较短的管路可以减轻流动阻力。此外，VAVD的使用也可以进一步缩短静脉管路的长度。CPB管路的迷你化为安全性带来巨大挑战，因此需要一个训练有素的灌注团队来实施。然而，大多数心脏中心对新生儿使用较大预充量管路和含血预充。在这种情况下，去白红细胞可以通过清洗或超滤来处理，以减少输血的负面影响。这些技术可以去除水和低分子量溶质、乳酸、柠檬酸、游离血红蛋白和炎症介质，并且经证实可以减少肾脏损伤的发生和ICU住院时间。许多中心还在新生儿CPB预充液中添加新鲜冷冻血浆(FFP)，以避免稀释性凝血功能障碍，减少术后出血，补充新生儿抗凝血酶III。

**超滤**

超滤（UF）是一种常用的技术，99%的北美儿童心脏中心使用。主要目的是清除血管外水分和增加血细胞比容，以清除低分子量溶质和炎症介质，并浓缩血浆和血小板。常规UF在整个CPB过程中保持了均匀的流体平衡，但由于需要保持最小的CPB液平面而受到限制。在CPB结束时启动改良UF，它的主要目的是浓缩血液，并将其回输给患者，以减少术后早期输血。一些研究显示改良UF可以改善左心室收缩功能。

**低温**

先天性心脏手术的理想温度仍有争议。低温降低了代谢率，减少了泵流量，冠状静脉和肺静脉血液的回流，因此提高了手术视野的清晰度。低温治疗仍然是避免CPB相关神经系统不良事件的最佳方法。

然而，体温过低也存在一些缺点。例如：明显抑制酶促反应，其中凝血级联反应，增加术后出血风险，诱发胰岛素抵抗。体温过低会增加全身血管阻力，增加血液粘度，影响微循环，并导致血红蛋白解离曲线左移。低温影响线粒体氧化代谢，从而干扰ATP的产生和维持细胞完整性。低温改变膜的稳定性，导致毛细血管渗漏和术后心律失常，但是所有这些变化都是可逆的。长期以来，低体温期间的使用何种稳态管理一直是一个有争议的话题。一项试验显示，在新生儿深度低温循环停止(DHCA)期间，使用pH稳态策略的优势得到了实验数据的支持。控制降温/复温速率也是一个需要注意的步骤。快速的复温速率导致动脉和静脉之间有较大的温度梯度，增加了气体栓塞的风险。因此降温/复温期间的推荐温度梯度都在10℃以下。DHCA的前20分钟内葡萄糖代谢保持不变，但随着DHCA的延长会导致ATP消耗，钠钾泵失效，细胞随之肿胀，细胞膜去极化，Ca2+积累激活蛋白酶和脂肪酶，导致细胞坏死。对140名北美外科医生的调查中发现20%的受访者在主动脉弓修复期间常规或单独使用DHCA，而50%的受访者常规或单独使用选择性顺行脑灌注（SCAP）。SACP使用有关的技术问题，如灌注温度、流量、压力以及灌注液的连续或间歇输送，仍然没有统一标准。大多数外科医生DHCA期间要求温度降低到18℃，或20到25℃之间。而SCAP在29‐31℃或甚至34℃以上，也没有神经系统并发症发生。

对新生儿深低温期间的脑血流量知之甚少。在一项34个新生儿临床试验中，为了维持脑血流，SACP平均流量63 mL/kg/min，但是平均灌注压与流速的相关性较差。他们发现34例患者中有14例患儿脑rSO2 95%，如果仅仅使用脑rSO2指导灌注流量可能有奢灌的危险，因此提倡采用多模式监测策略。

**趋向于个体化肝素和鱼精蛋白管理**

CPB期间肝素诱导抗凝监测指标是ACT，它是对全血凝固状态的一种监测，但是易受到低温、血液稀释和血小板功能下降的影响。因此，实验室测定血浆肝素浓度(由anti - Xa估算)已成为监测肝素疗效的黄金标准。使用肝素的最佳剂量仍存在争议。低剂量的肝素可以产生更多的凝血酶，使血小板功能失调，并导致术后出血。较高的肝素剂量能更好地抑制凝血酶的产生，从而更好地抑制凝血和术后出血。

与大婴儿相比，新生儿在体外循环期间抗凝血酶III（ATIII）水平基线较低(平均0.57 U/mL，0.2 U/mL的下限)，与抗Xa活性较低(图1)和凝血酶生成增加有关。3‐6个月婴儿ATIII才能达到0.80 U/mL，这一水平被认为是维持成人肝素有效性的浓度，这使得新生儿在体外循环期间容易受到抗凝不足的影响，因此可以使用新鲜冰冻血浆或者是全血作为CPB预充液来提高新生儿ATIII水平。

**心肌保护**

未成熟心肌抗缺血能力比较强,但更容易心肌水肿和再灌注损伤，可能与频繁的心脏停跳液灌注有关。在新生儿中，正在从高钾去极化停跳液向改进的去极化停跳液转换，主要代表为del Nido停跳液和HTK心肌保护液。

**糖皮质激素**

围手术期预防性使用皮质类固醇的利弊一直是一个争论的话题。糖皮质激素治疗确实可以降低炎症介质的水平，改善血流动力学状态。然而，对3180例新生儿数据分析发现在低手术风险组，皮质类固醇可能与感染风险增加有关。

**氧代谢指标**

连续代谢参数监测装置提供了比血气分析更高的准确性，而且不需要重复采血。如DO2 和二氧化碳产生(VCO2)。DO2低于一定水平，不能满足代谢需要可以导致缺氧，从而引起乳酸酸中毒和器官损伤。因此， DO2可以指导输血和CPB灌注流量。由于新生儿新陈代谢率较高，危重患儿DO2比成年人要高得多。VCO2的测量提供关于代谢状态的全部信息，因为在缺氧条件下，碳酸氢盐缓冲乳酸酸中毒，会产生过量的CO2。VCO2受多种因素影响，因此获得准确的数值存在一定困难。

**灌注压力**

由于大脑和肾脏压力自动调节控制机制与心输出量和内脏灌注之间的血流动力学存在优先性竞争，这使得CPB的管理变得困难。在未进行体外循环手术的婴儿中，平均动脉压下降> 44%预测90%以上的病例可能发生脑缺血，提示脑血流自动调节可能受损。这也符合儿科麻醉学会对血压可接受的降低限度的范围，即比基线降低20%‐30%。然而，在体外循环心脏手术中，非搏动性灌注和体温过低对压力自动调节的影响还没有被阐明。

**总结**

随着体外循环技术的发展，有必要定期重新评估旧技术的针对性。大多数新技术往往是基于成人的验证而开发的，忽视了新生儿独特的生理机能，需要在这一脆弱人群中得到验证。CPB回路与新生儿在容量和血液接触面面积上的巨大不均衡，使新生儿CPB成为一个区域，其血液稀释、炎症激活和凝血功能是任何其他年龄范围无法比拟的。将新型CPB技术的安全性和有效性研究限制在较长的新生儿期，使用多机构数据库可能是平衡这一需求的最佳策略。未来的发展方向是“目标导向”的个体化CPB管理，特别强调器官保护。

**值得反思的问题**

1. 新生儿CPB期间是否需要输血?如果是的，你愿意在什么时候输注红细胞呢?CPB预充液中/CPB后/当血红蛋白浓度下降低于预先设定的阈值时?新生儿转流时合适的血红蛋白浓度是多少?体外循环中可用来指导新生儿输注红细胞的最佳监测指标是什么?
2. 新生儿是否有必要测定ATIII基线浓度以及如果ATIII浓度低的话，体外循环前是否需要给予补充剂?
3. 如果在体外循环过程中出现肾脏rSO2低于脑rSO2，应考虑什么情况?

作者最后提出了三个问题，在这里也想谈谈我的想法。第一个问题：新生儿CPB中输血是必要的吗？转中最佳Hb浓度是多少？有没有最佳的CPB中监测参数来指导输血？这个问题我想还是以患儿安全为前提，如果心脏中心对新生儿预充可以做到相当少，并且计算术中血液稀释在合理范围，我认为可以做到无血预充，但是我认为只靠血气或者混合静脉氧饱和度还不足以说明患儿器官氧供情况，应该结合DO2和组织rSO2综合分析患儿组织器官氧供情况。只有具备了完善的监测，我们才能进行一些技术或方案的创新。关于转中最佳Hb浓度，我认为应该在80g/L以上，同时根据监测数据，及时补充RBC纠正组织器官缺氧。第二个问题：术前监测新生儿ATIII浓度有必要吗？如果浓度低是否予以补充？我认为术前凝血功能监测是必须的，对于ATIII浓度低于正常值，是否补充ATIII，我的观点是可以根据肝素化以后，测量ACT数值来确定是否补充ATIII，如果ACT值达标，这时候可以不补充，如果ACT值不达标，可以考虑补充ATIII 或血浆。第三个问题：在CPB中，如果肾脏rSO2下降低于脑rSO2，你该怎样考虑？首先对于组织氧饱和度监测，我们一般在术前进行监测，并且整个术中持续监测，这样就能得到一个完整的趋势图。如果脑rSO2下降严重，肯定是出现氧供减少的情况，这时我们要灌注，泵流量是否足够，鼻咽温度是否过高，是否存在血压过高，导致组织灌注不足，或者是动脉插管过深。深低温停循环选择性脑灌注期间出现，还应考虑是否患儿wills不完整等情况。

对于新生儿体外循环中出现的问题，需要灌注师投入更多的精力与时间进行研究，包括动物实验，临床试验等，阐明其机制和机理，同时还有赖于医疗耗材设备的发展。相信随着研究的不断深入，新生儿体外循环的临床结果一定会越来越好。