**主动脉弓手术中脑血流自动调节受损的发病率、危险因素和临床结局：一项单中心、回顾性队列研究**

翻译：郭建涛 吉林大学第一医院

审校：姚昊 南京医科大学第二附属医院

**摘要**

**背景：**在接受体外循环（CPB）的患者中可以观察到脑血流自动调节（CA）功能受损现象，但对其危险因素及其与结局的关系知之甚少。脑血氧饱和度指数 （COx）是区域脑血氧饱和度（rScO2）和平均动脉压（MAP）之间的移动线性相关系数，可以反映CA功能。当脑血氧饱和度指数(Cox) 接近1时，表示CA功能已丧失，而当脑血氧饱和度指数(Cox) 值接近0时， CA)功能正常。本研究的目的是根据脑血氧饱和度指数（Cox）评估并分析在全身中度低温和下半身停循环（MHCA）下接受全弓置换术的患者CA受损的发生率和风险，并且评估CA受损与患者临床结局之间的关系。

**方法：**回顾性分析我院154例在中低温停循环(MHCA)下行全弓置换象鼻支架植入术的成年患者。如果CPB前 COx<0.3，CPB后COx> 0.3，则患者被定义为新发CA受损。检验术前和术中危险因素与CA受损的独立相关性，并比较CA功能正常和受损患者的术后结局。

**结果：**154例患者中，46例（29.9%）患者在CPB后出现新发CA受损。多变量分析显示，长时间低脑血氧饱和度 rScO2（rScO2<55%）与CA受损的发生独立相关，受试者工作特征曲线显示40分钟为临界值（敏感性，89.5%;特异性，68.0%）。与CA正常患者相比，CA受损患者的院内死亡率和术后并发症发生率显著升高。

**结论:** 主动脉弓手术中，长时间低rScO2（rScO2<55%）与CA受损的发生密切相关。CA受损与术后并发症发生率和院内死亡率增加相关。

**关键词**: 脑血流自动调节，体外循环，低温停循环，近红外光谱

# 前言

脑血流自动调节（CA）可确保在较大血压范围内持续稳定向大脑提供含氧血液[[1](#_bookmark7)]。然而，当CA受损时，脑血容量（CBV）可能与血压相关，导致血压控制不佳的患者出现脑灌注不足或过度灌注，使低血压患者容易发生脑缺血，高血压患者发生脑充血[[1](#_bookmark7)]。在接受浅低温体外循环（CPB）的患者中，高达20%-24%的患者CA可能受损[1,2]。

CA受损与低温CPB患者的神经功能障碍相关[1,3]。低血压引发脑缺血性损伤、高血压引发脑栓塞是CA受损患者神经功能障碍的机制[[1](#_bookmark7)]。CPB中实施下半身低温停循环（HCA）和选择性脑灌注是否会增加主动脉夹层患者 CA受损的风险尚不清楚。一方面，Neri等人的研究表明，HCA联合逆行脑灌注可能会损害CA[[4](#_bookmark10)]。另一方面，Ono等人的研究表明，体外循环中，深低温停循环比中低温不停循环更能保留CA[[5](#_bookmark11)]。然而，HCA对CA的影响尚不清楚，需要进一步研究。

使用近红外光谱（NIRS）监测区域脑氧饱和度（regional cerebroxion， rScO2）已广泛应用于心脏手术、颈动脉内膜剥脱术和沙滩椅位肩部手术[[6](#_bookmark12)-[9](#_bookmark13)]。rScO2涵盖了脑动脉血、毛细血管血和静脉血，基本上反映了脑氧供需之间的平衡[[10](#_bookmark14)]。特别是对于HCA下接受全主动脉弓置换术的患者，rScO2监测有助于管理脑灌注流量[[11](#_bookmark15)-[13](#_bookmark16)]。在既往研究中，已经证明rScO2的变化与接受CPB或颅内损伤患者的CBV一致[[14,15](#_bookmark17)]。CA的功能可以通过测量rScO2与平均动脉压（MAP）之间的移动线性相关系数来评估，该系数称为脑血氧饱和度指数（corebral oximetry index，COx）[[14](#_bookmark17)]。如果COx值接近1，表明CBV取决于血压，并且CA受损。如果COx值接近0，则表明血压与CBV无关，CA功能正常。平均COx>0.3被认为是CA受损的阈值[[5](#_bookmark11)]。此外，COx分析对检测脑血流自动调节受损具有高度敏感性（92%）和中度特异性（63%）[[16]](#_bookmark19)[，与经颅多普勒（TCD）测定的平均速度指数（Mx）具有高度一致性](#_bookmark19) [14,17]。在成人和儿童心脏手术期间使用COx监测CA的可行性已经得到证实[[18,19](#_bookmark21)]。

在这项回顾性研究中，我们旨在通过计算Cox，确定接受下半身中低温停循环（MHCA）和选择性脑灌注的全主动脉弓置换术患者新发CA受损的发生率和潜在危险因素。通过比较CPB前后的COx水平，我们推测MHCA可能会对CA产生影响。我们还分析了CA受损与短期结局之间的关系。

# 方法

**研究设计和人群**

回顾性分析2017年2月至2018年12月因急性A型主动脉夹层行全主动脉弓置换术并象鼻支架植入术的成年患者的电子病历。本研究已获得四川大学华西医院伦理委员会的批准（方案编号：2,017,342）。由于本研究为回顾性和观察性研究，无需书面知情同意书。在涉及人类受试者的研究中执行的所有程序均符合赫尔辛基宣言。此外，该研究已在chictr.org.cn 注册，注册号为：ChiCTR1800014545。

**围术期管理和麻醉**

常规监测五导联心电图（ECG）、脉氧饱和度（SpO2）、鼻咽温和直肠温，以及双侧桡动脉和左足背动脉的有创血压。全麻诱导使用咪达唑仑（0.04–0.1 mg/kg）、舒芬太尼（1-2 μg/kg）和罗库溴铵（0.5–1.2 mg/kg），麻醉维持采用七氟醚吸入（1-2%），间断给予舒芬太尼和苯磺酸顺式阿曲库铵。气管插管后采用压力控制模式进行机械通气，调整呼气末二氧化碳（EtCO2）在正常范围内。在手术前常规进行经食管超声心动图检查（iE33; Phillips Medical System， Andover，MA，USA）。必要时给予血管活性药物以尽可能维持血流动力学稳定。

**外科手术**

所有患者均在仰卧位通过胸骨正中切口行全主动脉弓置换和象鼻支架植入术。经主动脉插管、右腋动脉或股动脉插管进行全身灌注，通过腔静脉插管或经股静脉插管进行全身静脉引流。在下半身停循环之前，达到全身性中度低温（鼻咽温 26-28°C，直肠温度 28-30°C）。 在MHCA之前的降温阶段，泵流量从2.6L/min/m2逐渐降低到2.2L/min/m2。如果MAP低于50 mmHg，间歇性给予血管收缩剂，包括间羟胺（0.2-0.5 mg） 或去甲肾上腺素（5-10 μg）; 当 MAP高于80 mmHg时，使用血管扩张剂，包括乌拉地尔（3-5 mg）或尼卡地平（0.3-0.5 mg）。MHCA后，通过无名动脉插管进行选择性顺行脑灌注（ACP）。如果在单侧（右侧） ACP期间，左侧rScO2比右侧rScO2低10%，则立即通过无名动脉和左侧颈总动脉插管将单侧ACP转换为双侧ACP，以尽可能改善脑氧合。在右桡动脉血压或灌注压的指导下，将ACP的流量调节在6-12 mL/min/kg之间。右桡动脉压力尽可能保持在40-70 mmHg之间，脑灌注压保持在40-50 mmHg之间。在降温和复温阶段使用α-稳态管理，而在MHCA和选择性ACP阶段应用pH-稳态管理。所有患者在手术后均被送至重症监护病房（ICU）进行呼吸和循环支持。

**rScO2监测和COx计算**

将两个自粘式经皮血氧饱和度传感器（EGOS-600 A，苏州爱琴公司，中国苏州）放置在前额的左右两侧，用于监测双侧 rScO2 。使用60 Hz的模数转换器对MAPs和rScO2进行采样，然后分别使用SAM 1.0软件（Senton Netease，Chengdu，China）和EGOS-600 A系统进行处理。对于COx计算，保存的MAP和rScO2 数据由Visual Studio 2013软件（Microsoft Corporation，WA，USA）在个人计算机（Lenovo XiaoXin Air 13 Pro）上提取并重新显示。值得注意的是，在左桡动脉中测量的MAP是COx计算的首选。计算MAP和rScO2之间的连续移动皮尔森相关系数生成COx[[14](#_bookmark17)]。在300秒间隔内计算每10秒内连续、配对、非重叠的MAP和rScO2的平均值，产生30个数据点，用于确定该区间的COx。该操作相当于应用一个具有10秒时间窗口的移动滤波器，并以0.1 Hz 的频率重采样以消除高频噪声，同时允许检测 0.05 Hz 以下的振荡和突变。然后，分别使用CPB前和CPB后所有300秒间隔的COx平均值来识别受损的CA。COx接近1表明 CBV依赖于血压，CA受损；COx接近0表明CBV与血压无关，CA功能正常[[14](#_bookmark17)]。新发CA受损定义为在所有记录的MAP中，CPB后左右两侧COx平均值>0.3，而CPB前为≤0.3[[5](#_bookmark11)]。图[1](#_bookmark0) 显示了一名患者的MAP每变化5mmHg时所对应的COx值。由于rScO2低于55%与神经系统事件的发生有关，因此将低rScO2的阈值定义为低于55%[[20,21](#_bookmark23)]。

**数据收集和定义**

术前变量包括年龄、体重指数、性别、射血分数（EF）、合并症（糖尿病、高血压）、基线肌酐、基线血红蛋白、基线B型利钠肽和术前用药。术中变量为脑灌注和全身灌注方式、MAP、中心静脉压、手术时间、CPB时间、阻断时间、脑灌注时间、红细胞输注量、HCA期间温度和血气参数以及rScO2 值。

术后结局为主要并发症，包括谵妄、卒中、急性肾损伤（AKI）、心功能不全、机械通气>24 h、呼吸道感染和再次手术。常规记录ICU停留时间和住院天数。采用意识模糊评估法（CAM）评估术后谵妄，对于插管患者则采用CAM-ICU。卒中被定义为全身性或局灶性神经病变，主要通过脑部计算机断层扫描（CT）检查确认。根据KDIGO标准，AKI的诊断标准为48小时内血清肌酐水平较基线升高50%或较基线升高26.4mmol/L[[22](#_bookmark25)]。心功能不全定义为术后住院期间最小EF < 50%。术后呼吸道感染诊断如下：患者因疑似呼吸道感染而接受抗生素治疗并至少符合以下标准之一：新痰或痰液性质改变、新发或改变的肺部阴影、发热、白细胞计数 > 12,000 × 109/L[[23](#_bookmark26)]。

**统计分析**

连续变量以平均值±标准偏差（SD）表示，分类数据以百分比或绝对值表示。使用Kolmogorov-Smirnov方法检验连续数据的正态性。使用 Student *t* 检验评估连续变量的组间差异的显著性，并使用χ2 或 Fisher 精确检验评估分类变量的差异。将术前和术中变量输入到单变量逻辑回归模型中，以评估每个变量与受损CA之间的关系，然后手动将解释性。

*P <* 0.10的协变量输入到多变量逻辑回归模型中。在相互关联的情况下，选择最佳的单个自变量。对于CA受损的预测因子，使用受试者操作特征曲线确定合适的临界值。根据既往研究，20%的CPB患者发生CA受损，而与CA受损相对应的PaCO2的比值比为2[[1](#_bookmark7)]。通过逻辑回归分析，136 名患者的样本量在 0.05 显著性水平下达到 90% 的功效。统计分析使用SPSS 17.0版（IBM，芝加哥，伊利诺伊州，美国），GraphPad Prism 7.0（GraphPad Software，USA） 和 PASS 15.0 软件。 *P* < 0.05 表示差异具有统计学意义。

# 结果

回顾性分析154例接受MHCA全主动脉弓置换术的成年患者。排除NIRS数据缺失（n = 4）、术前肾功能不全（n = 1）、术前卒中（n = 5）和CPB前CA受损（CPB前COx > 0.3）（n = 4）的患者。最后，本研究共纳入154例患者，其中46例（29.9%）患者在MHCA后出现新发CA受损（图[2](#_bookmark1)）.

两组患者的术前情况和术中资料见表[1](#_bookmark2)。两组患者术前情况无显著差异。术中情况与正常CA患者相比，新发CA受损患者的顺行脑灌注时间和低rScO2（rScO2< 55%）持续时间更长，rScO2平均值更低。ACP方式、术中MAP和CVP在两组患者之间没有显著差异。此外，在MHCA期间，CA受损和CA正常患者在温度、pH值、二氧化碳分压（PaCO2）、动脉血氧分压（PaO2）、乳酸和血红蛋白水平方面没有差异（表[2](#_bookmark3)）。

表1[中列出的](#_bookmark2)变量显示了与CA受损的单变量相关性（表[3](#_bookmark4)）。在单变量分析中，只有双侧 rScO2 平均值和双侧 rScO2 < 55%持续时间的变量有显著性差异。采用多变量分析对单变量步骤中解释*性P*<*0.10*的风险变量进行检验。对单变量分析中确定的变量进行相关性检验。左侧与右侧rScO2平均值之间以及左侧与右侧rScO2 < 55% 持续时间之间均存在显著相关性。因为主要进行右侧选择性脑灌注，所以我们在多变量模型中纳入左侧rScO2平均值和左侧rScO2<55%持续时间。在纠正其他解释性因素后，左侧 rScO2 <55% 的持续时间与 CA 受损的发生独立相关。

通过受试者工作特征曲线评估rScO2<55%持续时间对CA受损的预测能力。术中rScO2<55%持续时间的曲线下面积为0.81，临界值为40 min（灵敏度，89.5%; 特异性，68.0%）（图[3](#_bookmark5)）.

脑血流自动调节(CA)受损患者的院内死亡率为26.1%（12/45），其中心源性休克33%，神经性休克25%，出血17%，其他25%。与CA正常患者相比，发生CA受损的患者院内死亡率、术后谵妄、AKI、机械通气>24h、呼吸道感染以及 ICU 停留时间延长的概率更高。术后脑部CT仅搜集到41例CA受损患者和22例CA正常患者，两组卒中发生率无显著差异。两组患者住院时间差异无统计学意义（表[4](#_bookmark6)）。

# 讨论

本研究显示，29.9% 的主动脉弓手术患者在 MHCA 后出现新发的 CA 受损，并且预后更差。在MHCA成人患者中，CA受损的发生率与既往报道中的儿童一致[[24,25](#_bookmark27)]。CA 损伤更可能与长时间低rScO2（rScO2<55%）相关，其中 rScO2< 55% 持续时间的临界阈值为40min。

众所周知，CA受损的机制尚未阐明。值得注意的是，年龄、体重指数、性别、糖尿病、高血压、术前血红蛋白水平和CA受损之间没有相关性。在CPB期间，特别是在 HCA 和选择性脑灌注期间，可能影响 CA 的因素包括温度、PaO2、PaCO2、灌注压、流量和红细胞比容 [[24](#_bookmark27)–[27](#_bookmark30)]。温度降低会指数性降低脑代谢，并保留细胞中高能三磷酸腺苷的储存[[25](#_bookmark28)]。二氧化碳是一种有效的脑血管扩张剂，在清醒和麻醉状态下，PaCO2升高均可明显增加CBF体积[[26](#_bookmark29)].在我们的队列中，CA受损或正常的患者在上述因素中没有显著差异（表[2](#_bookmark3))。高 PaCO2可能不利于保留CA的功能。该变量与受损的CA独立相关[[1](#_bookmark7)]。在我们的研究中，PaCO2 高于正常范围。然而，CA受损患者和CA正常患者之间没有显著差异。高PaCO2可能与我们使用pH-稳态进行血气管理以确保MHCA期间足够的脑灌注有关。尽管在我们的研究中，脑灌注时间在CA受损患者和正常患者之间显示出明显的差异，但这种差异与CA受损的相关性并未达到显著关联，这与文献中的结果一致[[20](#_bookmark23)]。

术前终末器官灌注不良常见于急性A型主动脉夹层患者，其死亡率和并发症发生率均显著升高[[28](#_bookmark31)]。特别是脑灌注不良可能导致CA受损。在我们的研究中，反映术前脑灌注的rScO2 基线值在CA受损患者和CA正常患者之间没有显著性差异。其他可能部分反映器官灌注不良的术前变量，如心包填塞、低心输出量（EF<50%）、肌酐、BNP 和 MAP，两组之间没有显著差异。尽管如此，我们仍然无法评估CA受损发生的潜在偏差，因为我们无法通过回顾性审查病历来获得关于术前器官灌注不良的全面和准确的评估数据。

我们发现CA受损似乎与术中低rScO2有关。CA受损患者的rScO2<55%的时间比CA正常患者长。此外，术中rScO2低于55%超过40min与CA受损的发生独立相关，这一结果与既往研究一致, 即主动脉手术期间rScO2小于55%与术后神经系统事件的发生密切相关[[20,21](#_bookmark23)]。这些结果表明，仅靠调节脑灌注血流量或压力不足以防止rScO2低于55%。还应考虑其他方法，包括从单侧脑灌注改为双侧脑灌注，增加血细胞比容以改善氧输送，维持深低温以抑制脑代谢，缩短HCA时间，或前期积极采取减轻脑水肿的措施[[28](#_bookmark31)]。虽然在中度低温下使用α-稳态管理比pH-稳态管理的神经系统结局更好，但尚不清楚在成人MHCA时选择哪种策略更有优势[[29](#_bookmark32)]。

我们的结果表明，CA受损患者的术后谵妄发生率更高，这与既往研究冠状动脉旁路移植术或CPB下的瓣膜手术的结果一致[[30,31](#_bookmark33)]。脑血流自动调节（CA）受损患者发生院内死亡、AKI、机械通气>24小时、呼吸道感染和 ICU 住院时间延长的风险更高。其他研究与本研究一致，证实脑血流自动调节（CA）受损与机械通气和住院时间延长相关[[30](#_bookmark33)]。与Ono M等人研究结果不同的是，两组患者在术后脑卒中方面没有显著差异，这可能是由于本研究中并非所有患者都进行了术后脑部CT扫描[[1](#_bookmark7)]。AKI、呼吸道感染和术后死亡受多种因素影响，包括心功能、出血和机械通气时间。尽管低心排和出血引起的再次手术事件在CA受损患者和正常CA患者之间没有显著差异，但本研究中尚不确定CA受损与术后死亡率、AKI和呼吸道感染之间的因果关系，这值得进行前瞻性研究。我们的研究结果可能表明，CA受损是MHCA患者全身器官损伤的表现之一。这些观察结果表明，需要全面监测接受MHCA的患者，以确保关键器官有足够的氧供。尤其是CA受损患者可能需要在术后并发症出现前进行早期干预，例如增加全身氧供、进行肾脏替代治疗和/或给予亚体温治疗。

我们的研究存在一些局限性。首先，我们只能搜集154 例病例，因为我们机构行全主动脉弓置换手术的急性A型主动脉夹层的数量相对较少。其次，COx>0.3作为CA受损的阈值是在动物试验中得出的。因此，有前瞻性研究正在探索COx的绝对值或升高的比例，以作为成年患者CA受损的测量工具。第三，由于我们中心在手术后没有常规进行rScO2监测，因此我们无法进一步计算术后COx来追踪CA受损的持续时间。第四，并非所有患者都接受了神经科医生或精神科医生的严格评估，以确定术后神经系统并发症。这可能导致低估术后神经系统并发症的发生率。此外，我们仅评估了暂时性而非永久性的神经系统并发症。第五，由于无法保证剂量和使用时间的准确性，我们没有分析血管收缩剂或正性肌力药对CA的潜在影响。最后，考虑到CPB期间由于主动脉弓分支的灌注中断，血压测量部位不是恒定的，因此在CPB期间没有计算COx。此外，在我们的研究中没有纳入不需MHCA的对照组。然而，在接受MHCA的患者中，新发CA受损的发生率高于文献中报道的单独接受CPB的患者。这可能表明MHCA增加了新发CA受损的风险。

# 结论

我们的单中心回顾性研究表明，A型主动脉夹层主动脉弓手术期间长时间低rScO2（rScO2<55%）与CA受损的发生密切相关。CA受损可能与术后并发症及住院死亡率升高有关。