

《体外膜肺氧合儿科患者常规脑功能监测临床指南》 解读

刘萍萍 黄娇甜

【摘要】 2023年ASAIO发布了体外膜肺氧合儿科患者常规脑功能监测临床指南,重点介绍了多种体外膜肺氧合(ECMO)患儿脑功能的监测方法。指南建议采用多种模式组合对ECMO患儿和特定高危儿进行脑功能监测,从而早期发现脑损伤并采取干预措施以改善患儿预后。本文重点解读该指南中关于脑功能监测方法及应用部分,以期为医务人员临床实践提供建议。

【关键词】 脑功能监测; 脑损伤; 体外膜肺氧合; 儿童重症医学

脑损伤是影响ECMO患儿死亡率及远期生存质量的重要因素。据报道,ECMO患儿脑损伤并发症发生率在12%至52%之间,存活率仅36%~38%^[1~4]。ECMO患儿急性脑损伤包括颅内出血、缺血性卒中、脑水肿和癫痫发作甚至死亡。脑损伤高危人群包括早产儿、体外心肺复苏(ECPR)事件患者、先天性心脏病患者、近期心肺转流患者、ECMO前和支持期间的心脏骤停患者以及癫痫发作患者^[5~7]。在ECMO期间及时识别潜在高危患儿,积极予以脑功能监测并采取脑保护措施可能会预防或降低脑损伤发生。ECMO期间镇痛、镇静及肌松药应用干扰神经系统体格检查,可能导致脑损伤不容易被及时发现。理想的脑功能监测应当是无创、便携、易获取、且具有早期诊断干预价值。本指南选择了婴儿头颅超声(HUS)、脑氧监测、脑电图(EEG)、经颅多普勒超声、血浆脑损伤标志物和体感诱发电位(SSEP)多个非侵入性检查方法,旨在对使用ECMO支持的新生儿和儿科患者进行常规脑功能监测建议。

一、体外膜肺氧合患儿脑功能监测方法

(一) 头颅超声

头部超声具有便携、易获取、低成本和安全的特点。指南推荐在ECMO启动前后进行头颅超声检查,建议在HUS异常婴儿和囟门开放的高危婴儿插管后至少3~5d内,每天进行头部超声检测。在临床怀疑脑损伤的情况下,应根据病情需要,动态进行头颅超声检查。在囟门开放的婴儿中,HUS可以检测到颅内出血和缺血性卒中。ECMO前头颅超声检查有助于识别ECMO支持前是否有颅内出血及其他异常,并确定ECMO插管的候选条件^[8~10]。头颅超声有其局限性:依赖超声医师的技能和经验;视野有限,难以进行可视化;经前囟难以检测周围和后颅窝的病变、

小脑出血及小的出血病灶。头颅超声在检测出血和缺血性变化具有高灵敏度和低特异度^[11]。故HUS发现的异常后还需要进一步完善头颅CT评估。HUS检测到的大多数颅内并发症发生在ECMO启动后3~5d内,因此,推荐高危婴儿和初始HUS异常的婴儿,在ECMO启动的3~5d内每天进行HUS检查,后续可以隔天1次或根据临床病情变化进行头颅超声检查。

(二) 头颅CT

如果存在急性脑损伤临床表现或者在其他脑功能监测(如HUS或脑氧监测)发现异常,指南建议进行头部CT检查。神经系统的急性病变,如神志、瞳孔变化、癫痫发作或局灶性神经功能缺损,心率、血压等生命体征变化,凶门隆起或心脏骤停,临床医生应考虑进行头颅CT检查。大约23%~32%的头部CT检查患者需要干预。与HUS相比,头颅CT在检测缺血性变化和出血方面更有优势^[12,13]。在ECMO支持期间,头部CT是准确检查急性颅内病变的首选方式。应在心脏骤停和ECPR患者24h内完善头部CT检查^[14]。ECMO期间外出CT检查有搬运风险。便携式CT在检测辐射暴露量与标准CT相当,如果有条件,建议使用便携式CT。

(三) 脑氧监测

指南建议在所有ECMO支持患者中使用近红外光谱(NIRS)进行连续脑氧监测,以动态监测脑组织氧合变化趋势。大脑局部血氧饱和度较基线下降超过20%可能与脑损伤有关。ECMO患儿近红外光谱研究集中在ECMO流量变化过程中NIRS参数的相对和绝对变化上。NIRS被认为可以反映脑组织氧饱和度(StcO₂),正越来越多地用于接受机械循环支持的儿童^[15]。最近一项用双额探针进行的

作者单位:中南大学湘雅医学院附属儿童医院

通信作者:黄娇甜, E-mail: tiantianhjt@163. com

前瞻性研究表明, 婴儿平均 StcO_2 较低与生存率下降和脑损伤有关^[16]。另一项儿科回顾性研究表明, 在 ECMO 期间, rSO_2 下降至 50% 或更低和比基线下降 20%, 与短期脑功能受损和死亡有关^[17]。近红外光谱易床旁操作, 可以用于动态监测其趋势变化。根据前期研究, 大脑血氧饱和度比基线下降超过 20% 可作为怀疑脑损伤的阈值, 并可能需要进一步检查。

(四) 脑电图

指南建议在 ECMO 插管后 12~24h 内予以持续 24~48h 连续脑电图监测。在癫痫控制后至少 24h 或在 cEEG 上检测到癫痫发作或发作间期异常的情况下进行长程脑电图监测。在资源有限的情况下可以考虑间歇性脑电图, 如果出现异常则需要改为 cEEG。

ECMO 期间的癫痫发作, 尤其是癫痫持续状态, 与不良后果有关。ECMO 期间癫痫发作检查受限于镇静或神经肌肉阻滞应用。最近对 ECMO 期间新生儿和儿童 cEEG 的前瞻性和回顾性研究显示, 癫痫发作的发生率为 18%~23%, 其中 56%~83% 为亚临床癫痫发作, 30%~50% 为癫痫持续状态。约 75% 癫痫发作发生在 ECMO 插管后 72h 内^[18~20]。美国临床神经生理学学会 (ACNS) 针对成人、儿童和新生儿的指南建议在 ECMO 期间进行 cEEG 监测。

(五) 经颅多普勒超声

经颅多普勒超声通过计算脑血流速度 (CBFVs) 和搏动指数 (PI) 评估大脑血流动力学以检测脑损伤, 具有非侵入性和便携性等优点。经颅多普勒超声可测量大脑前、中、后循环和颈内动脉的脑血流速度。研究发现 ECMO 运行期间脑血流速度降低, 而拔管后脑血流速度升高。一项前瞻性研究表明, 90d 以下婴儿大脑中动脉 (MCA) PI 增加可预测缺血性脑损伤^[21]。此外, 局灶性速度升高和速度不对称也与脑损伤有关, 并可在损伤前 1-4d 检测出^[22]。但还需要更大规模的试验验证并区分 VV 和 VA ECMO 的流量变化与脑损伤关系。

(六) 血浆脑损伤标志物

由于无法快速检测血浆脑损伤标志物, 因此还不能用于 ECMO 脑损伤患者的临床检查。脑损伤标志物的血浆峰值, 包括胶质纤维酸性蛋白 (GFAP)、星形胶质蛋白 (S-100B)、神经元特异性烯醇化酶 (NSE) 和单核细胞趋化蛋白 1/趋化因子配体 2 (MCP-1/CCL-2), 与 ECMO 脑损伤患者的不良结局和死亡率相关^[23~25]。研究发现, S-100B 和 GFAP 在出现脑损伤前 1~3d 即升高, 且多种血浆脑损伤标记物组合增加了结果预测的敏感性和特异性, 并可在影像学检查异常之前检测早期脑损伤。

(七) 体感诱发电位

体感诱发电位用于 ECMO 患儿评估脑损伤的研究有限。多项研究表明, MMN 是一种听觉诱发的电位 (aEP) 波形, 在预测不同病因昏迷患者的意识恢复具有较高特异性。然而, 尚不清楚 MMN 的哪些特征 (即潜伏期和振幅)

与功能恢复相关^[26]。早期记录 MMN 在昏迷过程中可以预测觉醒, 脑干 aEP 中某些波的长期缺失表明预后不良^[27]。在有心脏骤停病史的患者中, SSEP 的缺失已被证明和较差的神经系统结果相关。

(八) 瞳孔测量

自动红外测量瞳孔大小及反应被越来越多地用于重症监护室。最近一项单中心前瞻性研究显示, 神经瞳孔指数 (NPi) 降低与颅内压 (ICP) 升高有关, 但在 ICP 升高前的时间相关性不一致^[28]。另一项针对使用 ECMO 插管治疗心跳骤停和难治性心源性休克患者的成人单中心前瞻性研究表明, NPi 可作为一种良好的诊断工具来预测死亡结局^[29]。但仍需要更大规模研究来验证瞳孔测量用于判断 ECMO 患儿脑损伤的相关性和价值。

(九) 组合模式

多种组合模式脑功能监测包括 HUS、头颅 CT、脑电图、脑氧测定和经颅多普勒超声等上述检查。指南根据现有证据提出建议, 建议 ECMO 患儿每天进行临床神经系统体格检查结合多种组合模式评估脑功能。多模态组合模式将有助于检测脑损伤和尽早实施脑保护治疗及改善结局。以下建议是指南对 ECMO 患儿和特定高危人群提供的脑功能监测建议。

二、针对所有患儿的主要建议

(一) 推荐检查

对于 HUS 异常婴儿和囟门开放的高危婴儿, 应在启动 ECMO 前后进行头颅超声检查, 并在插管后至少 3~5d 内每天进行头颅超声检查。临床怀疑脑损伤时, 应根据需要进行头颅超声等检查。

如果存在急性脑损伤临床表现, 或者 HUS 或脑氧监测等其他脑功能检查发现异常, 则应对 ECMO 患儿行头颅 CT 检查。

对所有 ECMO 患儿, 可以考虑使用 NIRS 连续脑氧监测, 以动态监测脑组织氧合趋势。大脑局部血氧饱和度比基线下降超过 20% 可能与脑损伤有关, 需要进一步检查。

在 ECMO 插管后 12~24h 内行连续脑电图监测, 持续时间至少为 24~48h。在资源有限的情况下可以考虑间歇性脑电图, 如果出现异常则需要改为 cEEG。

建议将上述模式 (包括 HUS、头部 CT、cEEG、脑氧监测和经颅多普勒超声) 相结合, 用于脑功能监测和脑损伤的早期识别。

(二) 选择性检查

经颅多普勒超声通过测量 CBFV 和 PI 检测脑损伤; 目前只在小样本 ECMO 患者进行研究, 不建议用于常规脑功能监测。

血浆脑损伤标记物无法做到快速检测, 因此不建议用于常规脑功能监测。

SSEP 检测脑损伤证据在 ECMO 患者应用有限, 不建议用于常规脑功能监测。

瞳孔测量可能有助于早期脑损伤诊断;但其相关研究有限,不建议用于常规脑功能监测。

(三) 高风险人群

在 ECMO 治疗前或治疗期间有心脏骤停史的 ECPR 患者、先天性心脏病和近期心肺转流的患儿,应进行 cEEG、脑氧监测,婴儿可行 HUS 检查。对新发癫痫患者可考虑行 cEEG 和头颅 CT 检查。有急性神经系统检查异常患者应行头颅 CT 和 cEEG 检查;婴儿应考虑进行头颅超声检查。

参 考 文 献

- [1] Polito A, Barrett CS, Wypij D, et al. Neurologic complications in neonates supported with extracorporeal membrane oxygenation: An analysis of ELSO registry data [J]. *Intensive Care Med*, 2013, 39: 1594-1601.
- [2] Lorusso R, Taccone FS, Belliato M, et al. Euro-ELSO Working Group on Neurologic Monitoring and Outcome: Brain monitoring in adult and pediatric ECMO patients: The importance of early and late assessments [J]. *Minerva Anestesiol* 2017, 83: 1061-1074.
- [3] Raets MM, Dudink J, Jisselstijn H, et al. Brain injury associated with neonatal extracorporeal membrane oxygenation in the Netherlands: A nationwide evaluation spanning two decades [J]. *Pediatr Crit Care Med*, 2013, 14: 884-892.
- [4] Bulas DI, Taylor GA, O'Donnell RM, et al. Intracranial abnormalities in infants treated with extracorporeal membrane oxygenation: Update on sonographic and CT findings [J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 1996, 17: 287-294.
- [5] Madderom MJ, Reuser JJ, Utens EM, et al. Neurodevelopmental, educational and behavioral outcome at 8 years after neonatal ECMO: A nationwide multicenter study [J]. *Intensive Care Med*, 2013, 39: 1584-1593.
- [6] van der Cammen-van Zijn MH, Janssen AJ, Raets MM, et al. Motor performance after neonatal ECMO: A longitudinal evaluation [J]. *Pediatrics*, 2014, 134: e427-e435.
- [7] Madderom MJ, Schiller RM, Gischler SM, et al. Growing up after critical illness: Verbal, visual-spatial, and working memory problems in neonatal extracorporeal membrane oxygenation survivors [J]. *Crit Care Med*, 2016, 44: 1182-1190.
- [8] Lin N, Flibotte J, Licht DJ. Neuromonitoring in the neonatal ECMO patient [J]. *Semin Perinatol*, 2018, 42: 111-121.
- [9] Cvetkovic M, Chiarini G, Belliato M, et al. International survey of neuromonitoring and neurodevelopmental outcome in children and adults supported on extracorporeal membrane oxygenation in Europe [J]. *Perfusion*, 2023, 38: 245-260.
- [10] van Wezel-Meijler G, Steggerda SJ, Leijser M. Cranial ultrasonography in neonates: Role and limitations [J]. *Semin Perinatol*, 2010, 34: 28-38.
- [11] LaRovere KL, Vonberg FW, Prabhu SP, et al. Patterns of head computed tomography abnormalities during pediatric extracorporeal membrane oxygenation and association with outcomes [J]. *Pediatr Neurol*, 2017, 73: 64-70.
- [12] LaRovere KL, Brett MS, Tasker RC, et al. Pediatric Critical Nervous System Program: Head computed tomography scanning during pediatric neurocritical care: Diagnostic yield and the utility of portable studies [J]. *Neurocrit Care*, 2012, 16: 251-257.
- [13] Lidegran MK, Mosskin M, Ringertz HG, et al. Cranial CT for diagnosis of intracranial complications in adult and pediatric patients during ECMO: Clinical benefits in diagnosis and treatment [J]. *Acad Radiol*, 2007, 14: 62-71.
- [14] Topjian AA, de Caen A, Wainwright MS, et al. Pediatric post-cardiac arrest care [J]. *Circulation*, 2019, 140: e194-e233.
- [15] Clair MP, Rambaud J, Flahault A, et al. Prognostic value of cerebral tissue oxygen saturation during neonatal extracorporeal membrane oxygenation [J]. *PLoS One*, 2017, 12: e0172991.
- [16] Tian F, Morriss MC, Chalak L, et al. Impairment of cerebral autoregulation in pediatric extracorporeal membrane oxygenation associated with neuroimaging abnormalities [J]. *Neurophotonics*, 2017, 4.
- [17] Tsou PY, Garcia AV, Yiu A, et al. Association of cerebral oximetry with outcomes after extracorporeal membrane oxygenation [J]. *Neurocrit Care*, 2020, 33: 429-437.
- [18] Lin JJ, Banwell BL, Berg RA, et al. Electrographic seizures in children and neonates undergoing extracorporeal membrane oxygenation [J]. *Pediatr Crit Care Med*, 2017, 18: 249-257.
- [19] Okochi S, Shakoor A, Barton S, et al. Prevalence of seizures in pediatric extracorporeal membrane oxygenation patients as measured by continuous electroencephalography [J]. *Pediatr Crit Care Med*, 2018, 19: 1162-1167.
- [20] Piantino JA, Wainwright MS, Grimson M, et al. Nonconvulsive seizures are common in children treated with extracorporeal cardiac life support [J]. *Pediatr Crit Care Med*, 2013, 14: 601-609.
- [21] O'Brien NF, Buttram SDW, Maa T, et al. Cerebrovascular physiology during extracorporeal membrane oxygenation: A multicenter study using transcranial Doppler ultrasonography [J]. *Pediatr Crit Care Med*, 2019, 20: 178-186.
- [22] Rilingier JF, Smith CM, deRegnier RAO, et al. Transcranial Doppler identification of neurologic injury during pediatric extracorporeal membrane oxygenation therapy [J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2017, 26: 2336-2345.
- [23] Bembea MM, Felling R, Anton B, et al. Neuromonitoring during extracorporeal membrane oxygenation: A systematic review of the literature [J]. *Pediatr Crit Care Med*, 2015, 16: 558-564.
- [24] Bembea MM, Savage W, Strouse JJ, et al. Glial fibrillary acidic protein as a brain injury biomarker in children undergoing extracorporeal membrane oxygenation [J]. *Pediatr Crit Care Med*, 2011, 12: 572-579.
- [25] Bembea MM, Rizkalla N, Freedy J, et al. Plasma biomarkers of brain injury as diagnostic tools and outcome predictors after extracorporeal membrane oxygenation [J]. *Crit Care Med*, 2015, 43: 2202-2211.

(下转第 185 页)

- based on mimic-iv database [J]. Shock, 2024, 61 (6): 817-827.
- [3] Bünge V, Hunsicker O, Krannich A, et al. Haptoglobin depletion during the first 7 days of veno-venous extracorporeal membrane oxygenation therapy is associated with increased mortality and adverse outcomes in patients with acute respiratory distress syndrome [J]. Shock, 2024, 61 (6): 828-835.
- [4] Qu YQ, Shen XH, Zhao Q, et al. Central venous-to-arterial carbon dioxide partial pressure difference as a guiding parameter for cardiopulmonary drug administration in patients with early-stage septic shock [J]. Shock, 2024, 61 (6): 836-840.
- [5] Wang Y, Lu WL, Feng WM, et al. Renal protective effect and clinical analysis of vitamin B6 in patients with sepsis [J]. Shock, 2024, 61 (6): 841-847.
- [6] MacArthur TA, Goswami J, Navarro SM, et al. Inhibitors of inorganic polyphosphate and nucleic acids attenuate in vitro thrombin generation in plasma from trauma patients [J]. Shock, 2024, 61 (6): 848-854.
- [7] Yin C, Liu X, Ma Y, et al. Simulated aeromedical evacuation exacerbates acute lung injury via hypoxia-inducible factor 1 α -mediated Bnip3/Nix-dependent mitophagy [J]. Shock, 2024, 61 (6): 855-860.
- [8] Moretti EH, Lino CA, Steiner AA. Interplay between brain oxygenation and the development of hypothermia in endotoxic shock [J]. Shock, 2024, 61 (6): 861-868.
- [9] Penn AH, Falabella M, Sanchez A, et al. 25% Human serum albumin improves hemodynamics and prevents the need for nearly all prehospital resuscitation in a rat (*Rattus norvegicus*) model of trauma and hemorrhage [J]. Shock, 2024, 61 (6): 869-876.
- [10] Biekerhazhi S, Barayan D, Khalaf F, et al. Burns induce alterations in the acyl proteome of mice and humans [J]. Shock, 2024, 61 (6): 877-884.
- [11] Fanous MS, de la Cruz JE, Michael OS, et al. Early fluid plus norepinephrine resuscitation diminishes kidney hypoperfusion and inflammation in septic newborn pigs [J]. Shock, 2024, 61 (6): 885-893.
- [12] Shi W, Lin Q, Zhang M, et al. Herpes simplex virus-1 susceptibility as a risk factor for sepsis, with cytomegalovirus susceptibility elevating severity: insights from a bidirectional mendelian randomization study [J]. Shock, 2024, 61 (6): 894-904.
- [13] Meng Y, Cai X, Cong S, et al. Diammonium glycyrrhizinate inhibited inflammatory response and modulated serum metabolism in poly (i: c)-induced pneumonia model mice [J]. Shock, 2024, 61 (6): 905-914.
- [14] Xing Y, Tian T, Zhang X, et al. Endogenous β_3 -adrenergic receptor activation alleviates sepsis-induced cardiomyocyte apoptosis via PI3K/Akt signaling pathway [J]. Shock, 2024, 61 (6): 915-923.
- [15] Zhang T, Fu W, Liu D, et al. Adenosine influences Foxp3 expression of Tregs via the A2AR/CREB pathway in a mouse model of sepsis [J]. Shock, 2024, 61 (6): 924-933.
- [16] Li J, Shen Y, Wang J, et al. Combination of hyperoxygenation and targeted temperature management improves functional outcomes of post cardiac arrest syndrome irrespective of causes of arrest in rats [J]. Shock, 2024, 61 (6): 934-941.
- [17] Huang P, Meng L, Pang J, et al. miR-208a-3p regulated by circUQCRC2 suppresses ischemia/reperfusion-induced acute kidney injury by inhibiting CELF2-mediated tubular epithelial cell apoptosis, inflammation and ferroptosis [J]. Shock, 2024, 61 (6): 942-950.
- [18] Chen WX, Zhang WL, Zhang HH, et al. Unveiling the protective mechanisms of puerarin against acute lung injury: a comprehensive exploration of the roles and mechanisms of MST1/ERS signaling [J]. Shock, 2024, 61 (6): 951-960.

(收稿日期: 2024-05-10)

(本文编辑: 顾潇宵)

(上接第 181 页)

- [26] Daltrozzo J, Wioland N, Mutschler V, et al. Predicting coma and other low responsive patients outcome using event-related brain potentials: A meta-analysis [J]. Clin Neurophysiol, 2007, 118: 606-614.
- [27] Rothstein TL. SSEP retains its value as predictor of poor outcome following cardiac arrest in the era of therapeutic hypothermia [J]. Crit Care, 2019, 23: 327.
- [28] Miroz JP, Ben-Hamouda N, Bernini A, et al. Neurological pupil index for early prognostication after venoarterial extracorporeal membrane oxygenation [J]. Chest, 2020, 157: 1167-1174.
- [29] Freeman AD, McCracken CE, Stockwell JA. Automated pupillary measurements inversely correlate with increased intracranial pressure in pediatric patients with acute brain injury or encephalopathy [J]. Pediatr Crit Care Med, 2020, 21: 753-759.

(收稿日期: 2024-04-20)

(本文编辑: 谢远瞩)