

DOI: 10.19538/j.ek2024060603

体外生命支持组织指南解读:体外膜氧合支持下的新生儿和儿童患者的常规神经监测

张悦,赵仕国,杨子浩,张晨美,何玮梅

【摘要】 体外生命支持组织(extracorporeal life support organization, ELSO)发布了体外膜氧合(extracorporeal membrane oxygenation, ECMO)支持下的新生儿和儿童患者的常规神经监测指南,旨在为临床医生和其他医疗专业人员积累在接受ECMO支持下的儿科人群的脑损伤评估方面的知识,并提出有用且安全的建议。文章主要对临床建议进行解读,以期为我国儿科临床医生提供参考。

【关键词】 体外膜氧合;神经监测;指南;儿童;新生儿

中图分类号:R72 文献标志码:A

Interpretation of ELSO guidelines: routine neurological monitoring of neonatal and pediatric patients supported by extracorporeal membrane oxygenation ZHANG Yue, ZHAO Shi-guo, YANG Zi-hao, et al. Children's Hospital, Zhejiang University School of Medicine; National Clinical Research Center for Child Health, Hangzhou 310052, China

Corresponding author: ZHANG Chen-mei, E-mail: chzcm@zju.edu.cn

Abstract The extracorporeal life support organization (ELSO) issued a guideline for routine neurological monitoring of neonatal and pediatric supported by extracorporeal membrane oxygenation (ECMO), with the aim of accumulating knowledge and making useful and safe recommendations for clinicians and other healthcare professionals in the assessment of brain injury in pediatric populations supporting by ECMO. This paper mainly interprets the clinical recommendations in order to provide reference for pediatric clinicians in China.

Keywords ECMO; neurological monitoring; guideline; pediatrics; neonates

当前全球缺乏统一的儿科人群(新生儿和其他年龄段儿童)体外膜氧合(extracorporeal membrane oxygenation, ECMO)支持下脑损伤神经监测的相关指南(方案)。为此,作为全球ECMO临床指南制定规范领导者的体外生命支持组织(extracorporeal life support organization, ELSO)认为,有必要制定针对ECMO支持下的儿科人群的统一的神经系统监测指南^[1],并已于2023年10月发布,以指导儿科临床医生和其他医疗专业人员早期、准确、合理监测脑损伤。当前有多种神经监测工具(方法),但其在儿科ECMO中应用的灵敏度、特异度及特定时效性尚未确立,临床发现的异

常检查结果通常具有延迟性,且需要通过合适的辅助工具进行确诊,对于最合适监测工具仍缺乏共识,也是ELSO制定本次指南的原因之一。ELSO利用目前极为有限的儿科人群中的证据以及专家意见制定了9条临床建议。本文目的在于解读该指南,为我国儿科领域的灌注师和所有参与ECMO管理的医护人员提供如何进行脑损伤常规神经监测的可参考的建议。

1 脑损伤发生率、影响因素及预后

ECMO支持下的儿科人群脑损伤发生率为12%~52%,其仍然是构成儿科ECMO并发症发生率和病死率的主要原因^[2]。ECMO期间的急性脑损伤包括颅内出血、缺氧缺血性脑损伤、缺血性脑梗死、脑水肿以及癫痫发作。

ECMO期间脑损伤的风险因素既包括与患者相关的潜在因素,如早产、低体重、先天性心脏病、

基金项目:国家重点研发计划(2021YFC2701800、2021YFC2701801)

作者单位:浙江大学医学院附属儿童医院 国家儿童健康与疾病临床医学研究中心,浙江 杭州 310052

通信作者:张晨美,电子信箱: chzcm@zju.edu.cn

心力衰竭、ECMO前心脏骤停、酸中毒、低氧血症、低碳酸血症、低血压和脑血管自主调节功能丧失;也包括与ECMO相关的机械风险因素,如抗凝、血流改变、血液暴露于人造血管表面引发全身炎症反应、非搏动性血流、静脉-动脉(venoarterial, VA)ECMO使用量大以及在大血管插管及操作。

Boyle等^[3]的系统评价显示,接受ECMO支持的儿科人群出院后的预后不良令人震惊,其可能患有广泛的短期和长期神经系统残疾,包括运动障碍、认知延迟、行为异常,与年龄相匹配的正常儿童和未接受ECMO支持的同龄患儿相比,生活质量评分较低。而且神经残疾随年龄增长而增加,新生儿ECMO幸存者长大后可能会出现缺陷并在年龄较大时出现更多的运动障碍和学习成绩问题。36%~38%在ECMO期间发生急性脑损伤后的患儿可存活并出院,如可早期识别并及时干预可改善该部分患儿的长期预后^[4]。脑损伤高风险群体包括早产儿、接受体外心肺复苏者、患有先天性心脏病、近期接受过心肺旁路手术、ECMO前和期间发生心脏骤停以及癫痫发作等儿科人群。

ELSO认为如能在ECMO期间通过充分的神经监测及时识别潜在的高风险事件,可能会及时采取神经保护及干预措施来预防或减轻损伤。临床神经学检查及时发现异常可能很困难,因为大部分患儿在ECMO期间会使用镇静剂,有时也会使用神经肌肉阻滞剂。ELSO认为ECMO期间儿科人群理想的神经监测工具应该是便携式的、易于获得、易于解释、具有成本效益,能够提供实时的解释,能够提供早期诊断并能够有效地改变临床管理和改善预后。

2 神经监测工具

2.1 头颅超声 推荐意见1:建议在ECMO开始之前与之后行头颅超声检查,对于临床检查异常的婴儿和囟门未闭的高风险婴儿,建议在置管后的至少3~5 d内每天检查。在临床怀疑存在脑损伤时,建议行头颅超声检查,随后根据病情的变化设定检查频率。

理由:头颅超声检测到的大多数脑损伤发生在ECMO支持后的3~5 d内。因此在高风险婴儿和初始头颅超声检查异常的婴儿中,根据资源可用性,可以考虑在前3~5 d每天进行头颅超声检查,也可以在发生病情变化怀疑存在脑损伤时立

即检查。随后可以每隔1 d或根据临床变化重复检查。头颅超声优点是便携、易于获得、成本低、安全,可在囟门未闭的婴儿中检测到颅内出血和缺血性脑梗死。ECMO支持前的头颅超声检查可能有助于确认事先存在的颅内出血,识别其他神经系统异常并有助于确定ECMO支持的候选资格。头颅超声的局限性:对超声技师的技能和经验比较依赖;由于视野有限而难以完全可视化;某些异常无法检测到,如外围和颅后窝的病变,小的出血和缺血性改变。小脑出血可能难以通过前囟超声进行识别,经乳突视图或后囟门成像可能会提高识别这些出血的灵敏度。头颅超声在检测出血和缺血改变方面具有高灵敏度和低特异度,其检查结果并不总是与神经发育结果相关,也不能单独用于预测。头颅CT可进一步评估头颅超声中发现的异常。ECMO期间头颅超声能检测到较严重的脑损伤,但是与ECMO撤离后行CT或磁共振(MRI)的检查结果相比,头颅超声可能会遗漏后颅窝损伤和缺血性损伤^[5]。

2.2 头颅CT 推荐意见2:如果存在急性脑损伤的临床证据,或在其他神经监测工具(如头颅超声或脑氧饱和度测定)中发现异常,建议行头颅CT检查。

理由:尽管头颅超声是一种很好的筛查工具,但头颅CT在检测缺血性和出血性改变方面更具优势。目前头颅CT依然是ELSO认可的监测脑损伤的“黄金方案”。ELSO认为当神经系统功能状态有急性改变如出现精神状态改变、瞳孔改变、癫痫发作或局部神经功能缺损,以及生命体征改变如心率或血压改变、囟门膨出或心脏骤停,应进一步调查原因,建议临床医生考虑行头颅CT检查。当用于诊断和指导治疗目的时,建议心脏骤停和体外心肺复苏的患儿在24 h内考虑行头颅CT检查^[6]。23%~32%接受头颅CT检查的患儿需要采取干预,包括改变医疗管理、停止ECMO或神经外科干预。局限性包括在ECMO支持下行头颅CT检查对于转运的安全性、后勤支持上更具挑战性且检查过程涉及到辐射暴露。已知相同辐射剂量下便携式CT与标准CT在检测脑损伤方面的灵敏度相似。有条件的医疗保健机构可以使用便携式CT,以降低转运过程中的风险。

2.3 脑氧饱和度测定 推荐意见3:虽然目前的研究存在异质性,但仍建议对所有ECMO支持下的

儿科人群使用近红外光谱行连续脑氧饱和度监测,以监测脑组织氧合的趋势。当大脑区域氧饱和度相比基线下降超过20%时,可能提示存在脑损伤,建议进一步检查。

理由:使用近红外光谱进行脑氧饱和度监测的研究已在儿科心脏病人人群中开展,但对ECMO支持下的儿科人群进行的研究很少并且大多数研究是描述性的,没有提供关于局部脑氧饱和度改变与脑损伤的临床相关性。对ECMO支持的患者进行的近红外光谱研究集中在ECMO血流改变期间近红外光谱参数的相对和绝对变化。Hoskote等^[7]的多中心、国际化调查显示,近红外光谱的使用存在显著差异,仅有极少数中心制定了干预方案。尽管存在上述局限性,但近红外光谱仍然被越来越多地用于接受机械循环支持的患儿,据信其反映了脑组织氧饱和度。婴儿低平均脑组织氧饱和度与存活率下降和脑损伤相关,脑损伤和高神经影像评分与近红外光谱确定的脑血管自主调节功能丧失相关,ECMO期间局部脑氧饱和度下降至50%或更低以及从基线下降20%与不利的短期神经功能衰退和死亡相关。近红外光谱优势在于易于床边使用,可持续监测并可用于监测趋势。但仍需要更多的研究来确定基于近红外光谱监测的神经干预后的结果和变化。Papademetriou等^[8]使用近红外光谱多通道监测脑氧血红蛋白浓度和平均动脉压之间的交叉小波来评估脑血管自主调节的区域变化,结果显示存在相关性,表明ECMO可能会影响脑血流动力学,从而影响脑血管自主调节,使接受ECMO支持的儿科人群存在脑损伤的基础。

2.4 脑电图(electroencephalography, EEG) 推荐意见4:建议在ECMO置管后12~24 h内开启连续EEG(continuous EEG, cEEG)监测,建议至少持续24~48 h。如cEEG检测到癫痫发作或发作间期存在异常改变,可以考虑在癫痫发作控制后延长EEG监测至少24 h。在资源有限的情况下,可以考虑间歇性EEG,当有异常时,可以扩展到cEEG。

理由:ELSO认为ECMO期间癫痫发作的临床检查和监测可能受限于镇静或神经肌肉阻滞剂的使用。ECMO支持与继发于潜在危险因素(如缺氧、低灌注、酸中毒和颅内出血)的癫痫发作风险增加相关。大多数癫痫发作是在ECMO插管后24 h内检测到的,有约75%是在ECMO插管的72 h内

检测到的^[9]。癫痫发作可能是神经发育障碍、死亡等严重后果的风险因素。癫痫发作的发生率约为8.4%~23.0%,其中56%~83%为亚临床癫痫发作,30%~50%为癫痫持续状态。ECMO期间的癫痫发作,尤其是癫痫持续状态,多与预后不良相关。大多数研究都只进行了间歇性EEG监测,但间歇性短时EEG监测可能无法检测到癫痫发作。指南^[10]建议在ECMO期间进行cEEG监测,但长时间使用cEEG监测可能会影响新生儿头皮的完整性。很少有研究针对新生儿进行1~2个通道的振幅增强EEG,并且其检测癫痫发作的灵敏度较低。

2.5 经颅多普勒超声(transcranial doppler ultrasound, TCD) 推荐意见5(可选择性建议):TCD可以通过测量脑血流速度和搏动指数检测到脑损伤,但仅在ECMO支持下的少部分儿科人群进行了研究,因此不能建议其作为常规神经监测工具。

理由:ELSO认为TCD确实是一种可用于在ECMO期间评估脑血流动力学的便携式、无创的工具,包括脑血流收缩、舒张和平均速度以及计算搏动指数 $[(收缩速度 - 舒张速度)/平均速度]$,但是仍存在较多局限性和不确定性。ECMO期间可以在大脑前、中和后循环以及颈内动脉中测量脑血流速度。相比于非ECMO患儿和健康的儿科人群,ECMO期间脑血流速度下降并于撤机后升高。一项小样本($n = 18$)的前瞻性研究表明,发生颅内出血的4例(22%)患儿在临床症状出现前2~6 d,均观察到了脑血流速度高于正常^[11]。另一项前瞻性研究表明,90 d以下婴儿大脑中动脉的搏动指数升高可能预示着存在缺血性脑损伤^[12]。病灶显示出的脑血流速度的升高和不对称也与脑损伤相关,并可在出现损伤前1~4 d被发现。TCD很大程度上受限于操作者的技术和经验,因此对于结果的解释存在较大个体差异,需要限制变更操作者。基于此ELSO认为还需要进行更大规模的多中心临床试验作为参考,并区分静脉-静脉和VA-ECMO对脑血流速度的影响及其与预后的关系。

2.6 血浆脑损伤标志物 推荐意见6(可选择性建议):将血浆脑损伤标志物用作监测ECMO支持的儿科人群的脑损伤的研究仍在进行中,目前快速测试不可用,限制了临床使用,不能建议将其作为常规神经监测工具。

理由:生物标志物可以在神经影像异常迹象之前提供脑损伤的早期检测并可用于预测神经系

统预后。尽管血浆脑损伤标志物,包括神经胶质纤维酸性蛋白(glial fibrillary acidic protein, GFAP)、S-100 钙结合蛋白 B(S-100 calcium-binding protein B, S-100B)、神经元特异性烯醇化酶(neuron-specific enolase, NSE)和单核细胞趋化蛋白 1(monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1)/趋化因子配体 2(chemokine ligand 2, CCL-2)的血浆峰值浓度与 ECMO 支持下发生脑损伤的儿科人群的预后不良和病死率增加显著相关,但一些问题仍有待解决。GFAP 和 S-100B 会在出现任何脑损伤迹象前的 1~3 d 升高,多种(如上述)血浆脑损伤的标志物的组合增加了预后预测的敏感度和特异度^[13]。但一些标志物是非特异性的,在其他情况下如休克和体外循环后也会升高。基于此 ELSO 认为目前特异性的血浆脑损伤标志物正在 ECMO 支持下的人群中进行调查研究,临床上还没有可用的快速测试方法来提供实时的解释并帮助管理和改善预后。

2.7 体感诱发电位(somatosensory evoked potentials, SSEP) 推荐意见 7(可选择性建议):SSEP 可以用于脑损伤的评估,但其在 ECMO 支持下的儿科人群中监测脑损伤有作用的证据有限,故不能建议将其作为常规神经监测工具。

理由:SSEP 中的失匹配负波是一种听觉诱发电位波形,具有高度脑损伤相关特异性,可预测不同病因(包括脑梗死或出血、创伤、缺氧、术后和代谢性脑病)昏迷患者的意识恢复潜能,是预后中意识恢复的可靠预测因素。但目前仍不清楚失匹配负波中的哪些特征改变(潜伏期和振幅)与神经功能完全恢复相关。在昏迷过程中早期记录到失匹配负波可以预测意识恢复,脑干听觉诱发电位中某些波的长期缺失表明预后不良。SSEP 中 N20 皮质波的双侧缺失可以预测有心脏骤停病史患者的神经系统预后不良,当混杂因素被消除时,假阳性率接近 0^[14]。但是 ELSO 认为当回归到 ECMO 支持下的儿科人群时,使用失匹配负波和听觉诱发电位有作用的证据有限。

2.8 瞳孔测量法 推荐意见 8(可选择性建议):自动瞳孔测量法可能有助于早期脑损伤的诊断,但其在 ECMO 支持下的儿科人群中监测脑损伤有作用的证据有限,故不能建议将其作为常规神经监测工具。

理由:目前使用自动红外瞳孔测量法监测瞳孔大小和对光反射被越来越多地用于重症监护病房。一项单中心前瞻性的难治性心源性休克/心脏骤停病例系列的研究表明,经自动红外测量法所测的神经瞳孔指数值可从 VA-ECMO 插入后第 1 天开始就具有预测神经系统预后不良的出色能力,假阳性为 0^[15]。当结合 12 h VA-ECMO 预后评分,可进一步提高结果预测的灵敏度并可同时保持 100%的特异度^[15]。另一项单中心前瞻性的脑损伤病例系列的研究表明,神经瞳孔指数值的下降与颅内压增高有关,但在颅内压升高之前的时间段内未观察到相关性。监测到的异常瞳孔反射并不会优先于颅内压升高,而因脑损伤死亡的儿科人群一直有神经瞳孔指数异常^[16]。基于此 ELSO 认为目前仍需进行更大规模的多中心研究,进一步确定自动红外瞳孔测量法在监测 ECMO 支持下的儿科人群中的脑损伤以及预测预后的价值。

2.9 多种监测工具的组合 推荐意见 9:建议使用上述监测工具的组合监测神经和早期识别脑损伤,包括头颅超声、头颅 CT、EEG、脑氧饱和度和 TCD,但最佳的组合及何时采取何种组合方式仍不清楚。

理由:ECMO 支持下的儿科人群的脑损伤较为常见且多与预后不良相关,因为患病时的年龄较小,潜在的远期伤害超过成人。有效的神经监测应包括日常临床评估与多种神经监测工具相结合。最佳的神经监测工具组合可能会成功早期发现脑损伤,也将允许早期实施神经保护干预并可能改善预后。

3 结语

ELSO 的神经监测指南对 ECMO 支持下的儿科人群、负责实施神经监测的操作者和 ECMO 的管理者(如灌注师、临床医生和护士)有益。但实施指南中建议的限制和障碍可能包括资源限制和能成功实施所需的培训,仍需进行大量额外的研究,以调查不同工具的特定组合与神经预后之间的关系。另,接受 ECMO 支持的新生儿和儿童患者神经监测指南临床建议汇总见表 1。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

表 1 接受 ECMO 支持的新生儿和儿童患者神经监测指南临床建议汇总

推荐	可选择性建议
头颅超声:应在 ECMO 开始之前和之后行头颅超声检测,如最初的头颅超声结果异常或是囟门开放的高风险婴儿,则应考虑每天进行 1 次头颅超声。如有临床指征,应根据需要行头颅超声检测,然后进行系列头颅超声	体感诱发电位:可以用于脑损伤的评估,但其在 ECMO 支持下的儿科人群中监测脑损伤有作用的证据有限,故不能建议将其作为常规神经监测工具
cEEG:可考虑在 ECMO 置管后 12~24 h 内进行 cEEG 监测并且至少持续 24~48 h。如检测到癫痫发作/发作间期存在异常(在资源有限时可用间歇性脑电图),则考虑延长 cEEG(至少 24 h)	经颅多普勒超声:可以通过测量脑血流速度和搏动指数检测到脑损伤,但是因为仅在 ECMO 支持下的小部分儿科人群中进行了研究,因此不能建议其作为常规神经监测工具
脑氧饱和度测定:可考虑对所有接受 ECMO 支持的儿科人群行连续脑区域氧饱和度测定(前额探头),以跟踪脑组织氧合趋势。从基线下降>20%可能与脑损伤有关,需进一步检查	血浆脑损伤标志物:将血浆脑损伤标志物用作监测 ECMO 支持的儿科人群的脑损伤的研究仍在进行中,目前快速测试不可用,限制了临床使用,不能建议将其作为常规神经监测工具
头颅 CT:如果存在急性脑损伤的临床证据,或在其他神经监测工具(如头颅超声或脑氧饱和度测定)中发现异常,建议行头颅 CT 检查	瞳孔测量法:自动瞳孔测量法可能有助于早期脑损伤的诊断,但其在 ECMO 支持下的儿科人群中监测脑损伤有作用的证据有限,故不能建议将其作为常规神经监测工具

参考文献

[1] Pandiyan P, Cvetkovic M, Antonini MV, et al. Clinical guidelines for routine neuromonitoring in neonatal and pediatric patients supported on extracorporeal membrane oxygenation[J]. ASAIO J, 2023, 69(10):895-900.

[2] Raets MM, Dudink J, Ijsselstijn 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(9):884-892.

[3] Boyle K, Felling R, Yiu A, et al. Neurologic outcomes after extracorporeal membrane oxygenation: a systematic review[J]. Pediatr Crit Care Med, 2018, 19(8):760-766.

[4] Lorusso R, Taccone FS, Belliato M, et al. Brain monitoring in adult and pediatric ECMO patients: the importance of early and late assessments[J]. Minerva Anesthesiol, 2017, 83(10):1061-1074.

[5] Farhat A, Li X, Huet B, et al. Routine neuroimaging: understanding brain injury in pediatric extracorporeal membrane oxygenation[J]. Crit Care Med, 2022, 50(3):480-490.

[6] Topjian AA, de Caen A, Wainwright MS, et al. Pediatric post-cardiac arrest care: a scientific statement from the american heart association[J]. Circulation, 2019, 140(6):e194-e233.

[7] Hoskote AU, Tume LN, Trieschmann U, et al. A cross-sectional survey of near-infrared spectroscopy use in pediatric cardiac ICUs in the united kingdom, ireland, italy, and germany[J]. Pediatr Crit Care Med, 2016, 17(1):36-44.

[8] Papademetriou M, Tachtsidis I, Elliott MJ, et al. Wavelet cross-correlation to investigate regional variations in cerebral oxygenation in infants supported on extracorporeal membrane oxygenation[J]. Adv Exp Med Biol, 2013, 765:203-209.

[9] 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(12):1162-1167.

[10] Herman ST, Abend NS, Bleck TP, et al. Consensus statement on continuous EEG in critically ill adults and children, part I: indications[J]. J Clin Neurophysiol, 2015, 32(2):87-95.

[11] O'Brien NF, Hall MW. Extracorporeal membrane oxygenation and cerebral blood flow velocity in children[J]. Pediatr Crit Care Med, 2013, 14(3):126-134.

[12] O'Brien NF, Buttram SDW, Maa T, et al. Cerebrovascular physiology during pediatric extracorporeal membrane oxygenation: a multicenter study using transcranial doppler ultrasonography[J]. Pediatr Crit Care Med, 2019, 20(2):178-186.

[13] 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(10):2202-2211.

[14] 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(1):327.

[15] Miroz JP, Ben-Hamouda N, Bernini A, et al. Neurological pupil index for early prognostication after venoarterial extracorporeal membrane oxygenation[J]. Chest, 2020, 157(5):1167-1174.

[16] 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(8):753-759.

(2024-02-11 收稿 2024-04-09 修回)

(C)1994-2024 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net