

doi:10.3969/j.issn.1009-6469.2019.04.029

◇临床医学◇

单侧与双侧顺行性脑灌注在主动脉停循环手术中脑保护效果比较的 Meta 分析

汪源,周曼玲,黄飞,邹艳,周颖,石平

作者单位:华中科技大学同济医学院附属同济医院心脏大血管外科,湖北 武汉 430030

摘要:目的 通过比较单侧顺行性脑灌注(UACP)与双侧顺行性脑灌注(BACP)在主动脉停循环手术中脑保护效果,探讨最佳的保护性脑灌注手段。**方法** 通过检索国内外(2005年1月至2016年12月),收集单侧与双侧顺行性脑灌注在主动脉停循环手术脑保护效果的随机对照研究,以文献质量评价量表(NOS量表)评价纳入研究的偏倚风险,对提取的结局指标进行Meta分析。**结果** 纳入研究7篇,含病例827例,其中UACP组404例,BACP组423例;7项研究比较两组30d病死率,差异无统计学意义($OR=1.01, 95\% CI:0.64 \sim 1.61, P=0.95$);6项研究比较了两组暂时性神经系统障碍(temporary neurologic dysfunction, TND),两组间差异有统计学意义($OR=1.65, 95\% CI:1.11 \sim 6.28, P=0.0499$)且BACP要优于UACP;5项研究比较两组永久性神经系统障碍(permanent neurologic dysfunction, PND),差异无统计学意义($OR=0.83, 95\% CI:0.49 \sim 1.42, P=0.50$)。**结论** 在主动脉停循环手术中,双侧顺行性脑灌注脑保护效果优于单侧脑灌注。

关键词:停循环,深低温诱导; 导管,留置; 主动脉,胸; 大脑动脉环; 侧支循环; 顺行性脑灌注; 脑保护; Meta分析

A meta-analysis of the effects of unilateral versus bilateral antegrade cerebral perfusion on the cerebral protection of patients undergoing circulatory arrest in aortic surgery

WANG Yuan, ZHOU Manling, HUANG Fei, ZOU Yan, ZHOU Ying, SHI Ping

Author Affiliation: Department of Cardiovascular Surgery, Tongji Hospital Affiliated to Tongji Medical College of Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, Hubei 430030, China

Abstract: **Objective** To explore the best means of protective cerebral perfusion by determining the effects of unilateral (UACP) versus bilateral antegrade cerebral perfusion (BACP) during circulatory arrest in aortic surgery. **Methods** We collected randomized controlled trials of the effects of unilateral versus bilateral antegrade cerebral perfusion on the cerebral protection of patients undergoing circulatory arrest in aortic surgery by means of searching the literature (January 2005-December 2016) home and abroad. Outcomes distilled from these studies were analyzed with Meta-analysis, and the risk of bias of these studies was evaluated by NOS scale. **Results** Seven studies were included with 827 cases, of which there were 404 patients in UACP group and 423 patients in BACP group. The 7 studies compared 30 day mortality between two groups and found no significant difference ($OR=1.01, 95\% CI:0.64-1.61, P=0.95$); 6 studies compared temporary neurologic dysfunction (TND) between two groups and found a significant difference ($OR=1.65, 95\% CI:1.11-6.28, P=0.0499$) with BACP group superior to UACP group; 5 studies compared permanent neurologic dysfunction (PND) between two groups and found no statistically significant difference ($OR=0.83, 95\% CI:0.49-1.42, P=0.50$). **Conclusion** During circulatory arrest in aortic surgery, BACP achieves better cerebral protection than UACP.

Key words: Circulatory arrest, deep hypothermia induced; Catheters, indwelling; Aorta, thoracic; Circle of Willis; Collateral circulation; Antegrade cerebral perfusion (ACP); Cerebral protection; Meta-analysis

在涉及主动脉弓的手术中,需停循环以保证无血及无阻碍的手术视野,而停循环对神经系统的损害是巨大的。此类手术阶段的脑保护对于病人预后至关重要。近年的研究与临床实践对于停循环阶段脑保护策略逐渐形成共识,选择性脑灌注联合

低温被认为是最佳手段^[1]。脑灌注分为顺行性与逆行性,因为逆行性的局限性,目前顺行性脑灌注是主流的灌注方式。选择性顺行性脑灌注也分为单侧和双侧脑灌注。对于单侧还是双侧脑灌注脑保护效果更佳,一直至今都存争议^[2]。为了探讨最

佳的脑灌注方式,本文对近年国内外的相关研究进行荟萃分析。

1 资料与方法

1.1 文献检索 检索数据库 The Cochrane Library、Pubmed、EMbase、CNKI 和 WanFang Data 中 2005 年 1 月至 2016 年 12 月的文献。中文关键词:单侧顺行性脑灌注、双侧顺行性脑灌注、顺行性脑灌注;英文关键词:Unilateral Antegrade Cerebral Perfusion (UACP/UCP)、Bilateral Antegrade Cerebral Perfusion (BACP/BCP)、Antegrade Cerebral Perfusion (ACP)。

1.2 文献纳入及资料提取 三位研究者通过阅读文献题录及摘要,对照纳入标准进行筛查。纳入标准包括:(1)临床对照试验;(2)研究对象:停循环主动脉弓部手术病人;(3)单侧脑灌注/双侧脑灌注分组;(4)观察指标:暂时性神经系统障碍(temporary neurologic dysfunction, TND)、永久性神经系统障碍(permanent neurologic dysfunction, PND)、30 d 病死率。并排查研究设计缺陷、数据不完整、计量单位无法统一、统计方法错误的文献。

2 位研究者各自从文献中独立采集数据,双方意见无法统一时,由第三位研究者最终决定。除结局指标外提取内容还包括:作者、发表时间、病例数、年龄、体外循环时间、脑灌注时间。

纳入研究的偏倚风险采用文献质量评价量表(NOS 量表)进行质量评价。

1.3 Meta 分析方法 以 Cochrane 系统评价员手册为依据进行分析:对连续性的结局指标,应用标准化的均数差(MD)及其 95% 置信区间(95% CI);对分类性的结局指标,应用比值比(OR)及其 95% 置信区间。合并效应量的统计推断选用 Z 检验,如 $P < 0.05$ 表明其差异有统计学意义。纳入的研究结果间异质性统计推断选用 Q 检验和 I^2 ,如 $I^2 < 50\%$,并且 $P > 0.1$,则提示合并不存在异质性,应用固定效应模型进行合并,反之则用随机效应模型进行合并。漏斗图检测其发表偏倚,并行 Begg 检验。Meta

分析的检验水准定为 $\alpha = 0.05$ 。

2 结果

2.1 文献检索及纳入结果 初步检出相关文献 21 篇。按纳入和排除标准进行进一步筛选,最终共纳入文献 7 篇。共涉及病例 827 例,其中 UACP 组 404 例, BACP 组 423 例^[2-8]。纳入研究的基本特征见表 1。纳入研究的偏倚风险评价结果见表 2。

表 2 文献质量评价量表对顺行性脑灌注文献质量评价/分

纳入研究	对象选择	可比性	暴露或结局	总分
Olsson C 2006 ^[2]	3	1	2	6
Zierer A 2014 ^[3]	4	1	2	7
Lu S 2012 ^[4]	3	1	2	6
Preventza O 2015 ^[5]	4	1	2	7
孙立忠 2005 ^[6]	3	1	2	6
董国华 2011 ^[7]	3	1	1	5
邓宏平 2016 ^[8]	2	1	2	5

2.2 Meta 结果 7 项研究比较了两组 30 d 病死率情况。一共涉及 827 例病人,其中, UACP 组 404 例, BACP 组 423 例。漏斗图检测及 Begg 检验,发现无发表偏倚,见图 1。 $I^2 = 0\%$,提示无异质性,以固定效应模型进行合并,提示两组的 30 d 病死率差异无统计学意义($OR = 1.01, 95\% CI: 0.64 \sim 1.61, P = 0.95$),见图 2; 6 项研究比较了两组 TND 情况。一共涉及 760 例病人,其中, UACP 组 384 例, BACP 组 374 例。见图 3。 $I^2 = 0\%$,提示无异质性,固定效应模型进行合并,两组的 TND 差异有统计学意义($OR = 1.65, 95\% CI: 1.11 \sim 6.28, P = 0.0499$),见图 4; 5 项研究比较了两组 PND,共涉及 644 例病人,其中 UACP 组 337 例, BACP 组 307 例。纳入研究无发表偏倚,见图 5。 $I^2 = 0\%$,提示不存在异质性,以固定效应模型进行合并,结果显示两组的 PND 差异无统计学意义($OR = 0.83, 95\% CI: 0.49 \sim 1.42, P = 0.50$),见图 6。

表 1 顺行性脑灌注文献纳入研究基本情况表/ $\bar{x} \pm s$

纳入研究	病例数(UACP/BACP)	年龄(UACP/BACP)/岁	CPB 时间(UACP/BACP)/min	脑灌注时间(UACP/BACP)/min
Olsson C 2006 ^[2]	17/48	—	230/260	27/35
Zierer A 2014 ^[3]	91/93	66 $\pm$ 9/65 $\pm$ 11	164 $\pm$ 41/157 $\pm$ 37	41 $\pm$ 39/43 $\pm$ 21
Lu S 2012 ^[4]	135/128	51.8 $\pm$ 10.4/51.0 $\pm$ 10.0	150.0 $\pm$ 47.8/150.5 $\pm$ 49.6	33.4 $\pm$ 14.4/31.8 $\pm$ 13.5
Preventza O 2015 ^[5]	90/63	58.2 $\pm$ 14.9/58.9 $\pm$ 14.6	125.6 $\pm$ 48.0/126.6 $\pm$ 40.1	34.6 $\pm$ 18.0/29.7 $\pm$ 12.0
孙立忠 2005 ^[6]	8/8	47.7 $\pm$ 13.4/46.6 $\pm$ 9.9	—	—
董国华 2011 ^[7]	12/14	45.7 $\pm$ 15.2/43.7 $\pm$ 16.4	125.2 $\pm$ 34.4/132.1 $\pm$ 45.4	30.9 $\pm$ 13.2/31.7 $\pm$ 14.5
邓宏平 2016 ^[8]	51/69	49.8 $\pm$ 10.3/51.6 $\pm$ 11.6	163 $\pm$ 39/171 $\pm$ 46	36 $\pm$ 10/39 $\pm$ 10

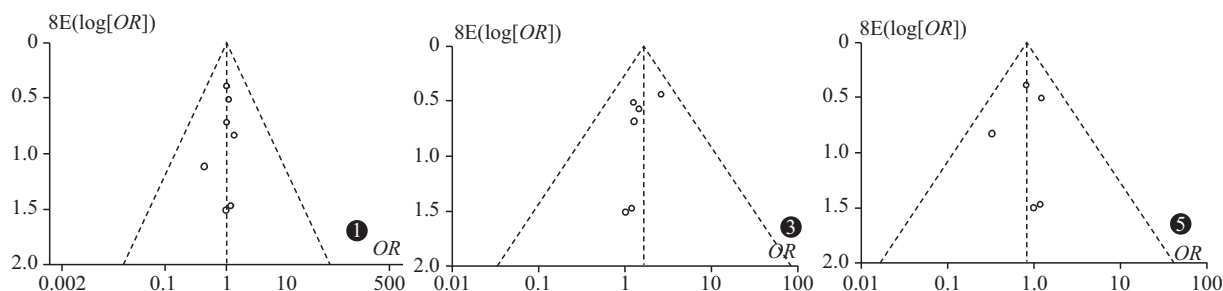


图1 两组顺行性脑灌注 827 例 30 d 病死率的漏斗图 图3 两组顺行性脑灌注 760 例 TND 的漏斗图 图5 两组顺行性脑灌注 644 例 PND 的漏斗图

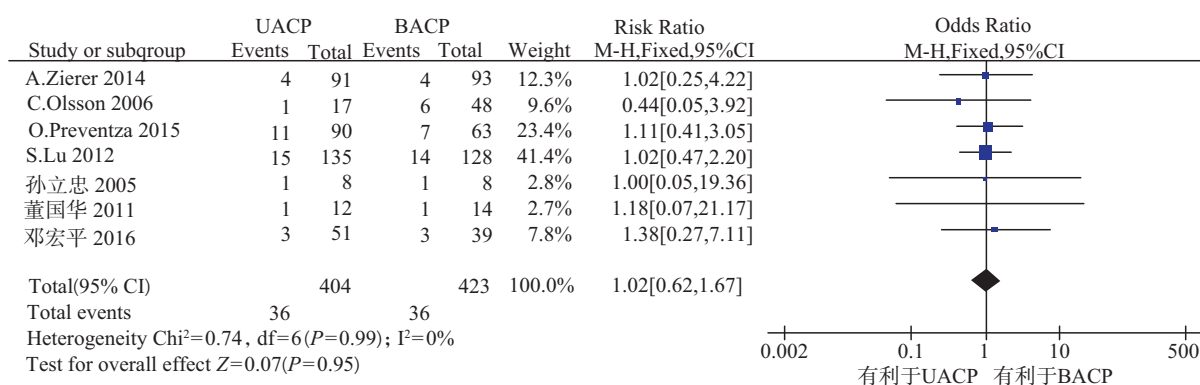


图2 两组顺行性脑灌注 827 例 30 d 病死率的森林图

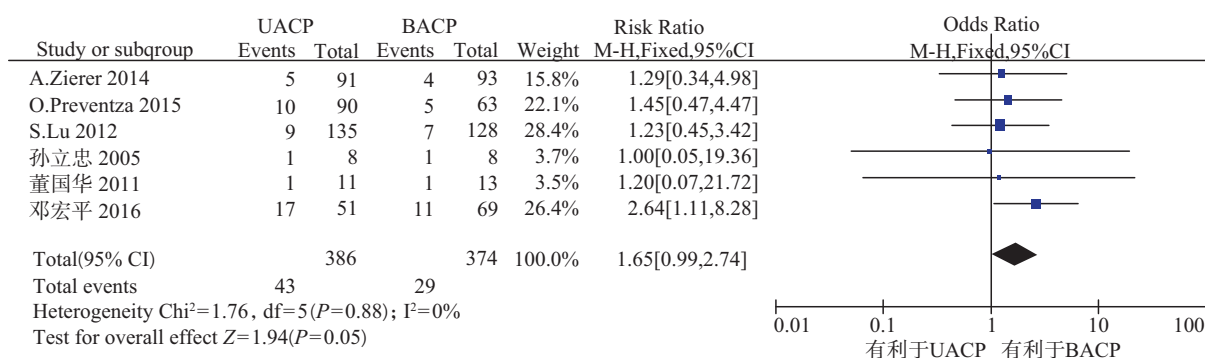


图4 两组顺行性脑灌注 760 例 TND 的森林图

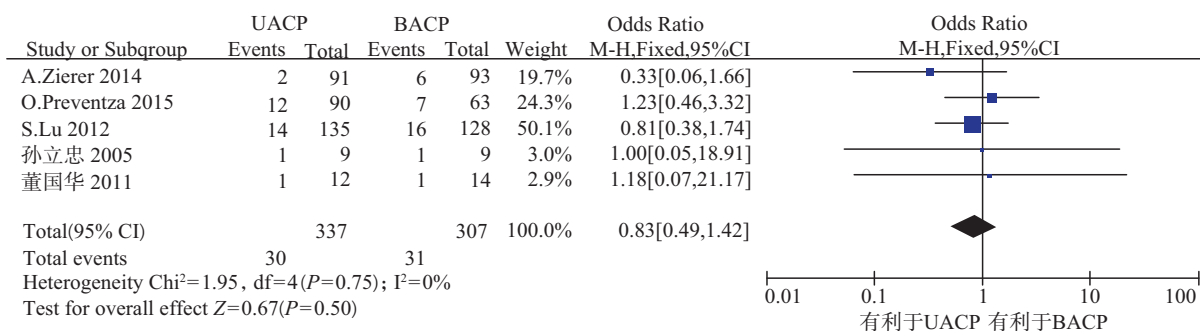


图6 两组顺行性脑灌注 644 例 PND 的森林图

3 讨论

近年来,随着诊断技术(包括 CT 与 B 超等)水平的进步与普及,以及基层医生对这一疾病的认识提高,更多的主动脉夹层病人得到了手术。外科技

术日渐成熟,主动脉弓部手术的停循环时间普遍缩短,但这一严重威胁神经系统的过程仍无可回避^[9]。中度低温结合选择性脑灌注作为停循环阶段脑保护策略的标准选择已成为共识^[10]。逆行脑

灌注被证实更多的脑部并发症发生率,且有研究指出逆行性脑灌注可能无法供应脑部足够的营养物质;故而目前临床已少有选用。对于脑灌注方法的争论上更多的停留在单侧顺行灌注和双侧顺行性灌注的优劣选择上^[9,11]。

本研究分析的结局指标中,TND 提示双侧优于单侧;而 30 d 病死率及 PND 两种方式均无差异。PND 被定义为一个术后新发生的永久性神经功能缺损,伴有或无 CT 及 MR 检查的脑梗塞或脑出血证据,包括突发事件(卒中)或功能缺失(如帕金森病、昏迷、步态障碍);并持续至出院。TND 被定义为术后意识模糊、谵妄、迟钝,或 CT 及磁共振检查提示 24 h 以内的短暂性局灶性缺损或阴性结果。PND 与 TND 是最直接的反映脑保护效果的指标^[4]。TND 指标有利于双侧脑灌注观测,提示双侧组的脑保护效果更优。但我们也注意到与远期预后关系更密切的 PND 指标上,两者无明显差异。

如我们所知,脑血流供应来自于双侧的颈内动脉(ICAs)和椎动脉(VAs),颈内动脉发出的分支形成大脑前动脉,供应顶叶、额叶等前脑循环;椎动脉与基底动脉一起发出大脑后动脉供应脑干区域的脑后循环。双侧的大脑前、后动脉发出交通血管相连,在脑底部形成闭合的环状血管网,即 Willis 环^[12]。单侧选择性顺行性脑灌注目前临床上多采取右侧锁骨下或腋动脉插管,可避免因股动脉插管所引发的夹层假腔灌注、下肢灌注不足及逆行性脑梗死^[13]。右侧半脑的供血由右颈动脉系统直接供应,而对侧的半脑在停循环过程中的血供则依赖于这一特殊的解剖结构——Willis 环。Willis 环在正常生理状态下是不相通的,只有在左侧 ICAs 或 VAs 供血受阻时,作为脑血管自身调节机制的一部分,交通血管开放以保证对侧供血。停循环阶段单侧顺行性脑灌注时的左脑供血正是由右侧颈动脉经开放的 Willis 环交通支供应^[12]。多项研究提示,单侧顺行性脑灌注脑保护效果与双侧并差异无统计学意义,故而肯定了单侧顺行性脑灌注的可靠性^[2-3,6]。

但值得注意的是,在正常人群中 Willis 环解剖结构保持完整的仅占 50%,而因后天性原因交通血管出现狭窄闭塞的比例也因年龄而异^[12,14]。而 Willis 环有问题时,左侧半脑的脑灌注效果也必然会受到影响。而双侧顺行性脑灌注,通常加带气囊插管插入左颈总动脉以直接灌注左侧半脑,此时的脑灌注不会受到 Willis 环解剖变异和病变影响;这也是双侧脑灌注最大的优势所在。但也有研究质

疑,左侧颈动脉插管有更多的脑梗死并发症发生机会^[13]。

另有多项研究也表明,在更长的停循环时间的手术中,双侧顺向灌注的保护效果更好^[9]。研究显示,双侧脑灌注可提供比单侧脑灌注更长的安全停循环时间。

综上所述,虽然本项研究倾向 BACP 的脑保护效果优于 UACP,但并非否定 UACP 的脑保护作用,UACP 是目前临床最常用且公认有效的停循环阶段脑保护方法,本研究也再次证实了 UACP 脑保护效果安全有效。但必须注意的是,应用 UACP 的病人术前应通过 TCD 检查 Willis 环血管,包括是否存在有效的侧支循环。如证实 Willis 环存在病变或影响侧枝交通的解剖变异,术中应选用 BACP 方式。而术前预估停循环时间可能较长(30 min 以上)的病人,也以 BACP 为宜。

参考文献

- [1] CAKIR H, KESTELLI M, YUREKLI I, et al. Antegrade cerebral perfusion[J]. *Annals of Thoracic Surgery*, 2015, 100(4):1505.
- [2] OLSSON C, THELIN S. Antegrade cerebral perfusion with a simplified technique: unilateral versus bilateral perfusion[J]. *Annals of Thoracic Surgery*, 2006, 81(3):868-874.
- [3] ZIERER A, RISTESKI P, EL-SAYED AA, et al. The impact of unilateral versus bilateral antegrade cerebral perfusion on surgical outcomes after aortic arch replacement: a propensity-matched analysis[J]. *Journal of Thoracic & Cardiovascular Surgery*, 2014, 147(4):1212-1217.
- [4] LU S, SUN X, HONG T, et al. Bilateral versus unilateral antegrade cerebral perfusion in arch reconstruction for aortic dissection[J]. *Annals of Thoracic Surgery*, 2012, 93(6):1917-1920.
- [5] PREVENTZA O, SIMPSON KH, COOLEY DA, et al. Unilateral versus bilateral cerebral perfusion for acute type A aortic dissection[J]. *Annals of Thoracic Surgery*, 2015, 99(1):80-87.
- [6] 孙立忠, 田良鑫, 程卫平, 等. 单侧与双侧顺行性脑灌注的前瞻性随机对照研究[J]. *中华胸心血管外科杂志*, 2005, 21(3):154-156.
- [7] 董国华, 许飏, 景华, 等. 单侧与双侧选择性顺行脑灌注对 De-Bakey I 型主动脉夹层分离杂交手术患者神经功能的影响——前瞻性随机对照研究[J]. *国际脑血管病杂志*, 2011, 19(12):890-895.
- [8] 邓宏平, 陈蕾, 王志维, 等. 单、双侧脑灌注技术在主动脉外科手术中脑保护效果的比较[J]. *武汉大学学报:医学版*, 2016, 37(1):127-130.
- [9] GRABENWOGER M. Editorial Comment: Uni- or bilateral antegrade cerebral perfusion; that is the question! [J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2013, 43(6):1144-1145.
- [10] COMAS GM, LESHNOWER BG, HALKOS ME, et al. Acute type a dissection: impact of antegrade cerebral perfusion under moderate hypothermia[J]. *Ann Thorac Surg*, 2013, 96(6):2135-2141.