DOI:10.3724/zdxbyxb-2022-0061

·原著·

危重先天性心脏病新生儿术后新发神经发育异常的危险因素

夏源园，刘明南，范佳杰，邱芸香，张向红，郑志杰，施珊珊

浙江大学医学院附属儿童医院心脏重症监护中心 国家儿童健康与疾病临床医学研究中心 国家儿童区域医疗中心，浙江 杭州 310052

［摘　要］ **目的**：分析总结新生儿危重先天性心脏病（CCHD）围术期神经功能特点及术后新发神经发育异常的影响因素。**方法**：回顾性分析2020年11月至2021年12月浙江大学医学院附属儿童医院心脏重症监护中心收治的50例CCHD新生儿的围手术期资料，利用头颅超声、头颅CT/MRI、视频脑电图及临床症状进行术前和术后神经系统评估，任何一项有阳性意义即判定为神经发育异常。采用二元logistic逐步回归分析CCHD患儿术后新发神经发育异常的影响因素，并采用受试者操作特征曲线（ROC曲线）评估影响因素对术后新发神经发育异常的预测价值。**结果**：术前神经发育异常组22例（44.0%），正常组28例（56.0%），两组在性别、出生体重、入院年龄、胎龄、术前动脉血氧饱和度水平、是否早产、是否紫绀型先天性心脏病、是否呼吸机支持等方面差异无统计学意义（均P>0.05）。术后新发神经发育异常组22例（44.0%），无新发异常组28例（56.0%），多因素logistic回归分析结果显示，术后24 h乳酸峰值（OR=1.537，95%CI：1.170~2.018，P<0.01）和术后重症监护室（ICU）住院时间（OR=1.172，95%CI：1.031~1.333，P<0.05）是术后新发神经发育异常的危险因素。ROC曲线分析结果显示，术后24 h乳酸峰值预测术后新发神经发育异常的AUC为0.829，最佳截断值为4.95 mmol/L，诊断敏感度为90.9%、特异度为64.3%；术后ICU住院时间预测术后新发神经发育异常的AUC为0.712，最佳截断值为18.0 d，诊断敏感度为50.0%、特异度为96.4%；两者联合检测预测术后新发神经发育异常的AUC为0.917，诊断敏感度为95.5%、特异度为64.3%。**结论**：CCHD患儿围术期神经发育不良风险较高，部分患儿术前已存在异常。术后24 h乳酸峰值和术后ICU住院时间是术后神经发育不良的危险因素，两者联合检测对术后不良神经发育结局有较好的预测价值。

［关键词］ 新生儿；危重先天性心脏病；围手术期；神经发育；危险因素
［中图分类号］ R725.4　　［文献标志码］ A

收稿日期（Received）：2022-02-26　　接受日期（Accepted）：2022-12-07
基金项目：浙江省基础公益研究计划（LGF21H020004）

第一作者：夏源园，主治医师，主要从事儿科危重症及心血管疾病的诊治；E-mail：21418238@zju.edu.cn；https://orcid.org/0000-0002-3293-5869
通信作者：施珊珊，主任医师，主要从事儿科危重症及先天性心脏病围手术期的诊治；E-mail：sicu1@zju.edu.cn；https://orcid.org/0000-0002-7748-0247

Risk factors of postoperative neurodevelopmental abnormalities in neonates with critical congenital heart disease

XIA Yuanyuan, LIU Mingnan, FAN Jiajie, QIU Yunxiang, ZHANG Xianghong, ZHENG Zhijie, SHI Shanshan (*Cardiac Intensive Care Unit, The Children's Hospital, Zhejiang University School of Medicine, National Clinical Research Center for Child Health, National Regional Medical Center for Children, Hangzhou 310052, China*)
Corresponding author: SHI Shanshan, E-mail: sicu1@zju.edu.cn, https://orcid.org/0000-0002-7748-0247

[**Abstract**] **Objective**: To investigate the risk factors of postoperative neurodevelopmental abnormalities in neonates with critical congenital heart disease (CCHD). **Methods**: Clinical data of 50 neonates with CCHD admitted in the Cardiac Intensive Care Unit, The Children's Hospital, Zhejiang University School of Medicine from November 2020 to December 2021 were retrospectively analyzed. Neurological assessment was performed with cranial ultrasonography, CT/MRI, video electroencephalogram and clinical symptoms before and after surgical treatment for all patients, and neurodevelopmental abnormalities were documented. Binary logistic stepwise regression was used to analyze risk factors of postoperative new-onset neurodysplasia in children with CCHD, and the predictive value of the risk factors on postoperative neurodevelopmental abnormalities were evaluated using the receiver operating characteristic (ROC) curve. **Results**: Neurodevelopmental abnormalities were detected in 22 cases (44.0%) and not detected in 28 cases (56.0%) before surgery. There were no significant differences in gender, birth weight, age at admission, gestational age, preoperative SpO_2 level, prematurity, cyanotic congenital heart disease, and ventilator support between the two groups (all $P>0.05$). After surgery, there were 22 cases (44.0%) with new-onset neurological abnormalities and 28 cases (56.0%) without new-onset abnormalities. Multivariate logistic regression analysis showed that postoperative 24 h peak lactic acid (*OR*=1.537, 95%*CI*: 1.170–2.018, $P<0.01$) and postoperative length of ICU stay (*OR*=1.172, 95%*CI*:1.031–1.333, $P<0.05$) were independent risk factors for postoperative new-onset neurodevelopmental abnormalities. The area under ROC curve (AUC) of the postoperative 24 h peak lactic acid for predicting the new-onset neurological abnormalities after operation was 0.829, with cut-off value of 4.95 mmol/L. The diagnostic sensitivity and specificity were 90.0% and 64.3%, respectively. The AUC of postoperative length of ICU stay for predicting the new-onset neurological abnormalities after operation was 0.712, with cut-off value of 18.0 d. The diagnostic sensitivity and specificity were 50.0% and 96.4%, respectively. The AUC of the combination of the two indicators was 0.917, the diagnostic sensitivity and specificity were 95.5% and 64.3%, respectively. **Conclusions**: The incidence of neurodysplasia in neonatal CCHD is high, and new neurological abnormalities may occur after surgery. The postoperative 24 h peak lactic acid and postoperative length of ICU stay are risk factors for new-onset neurodysplasia after surgery. The combination of the two indicators has good predictive value for neurodevelopmental outcomes after surgery in CCHD infants.

[**Key words**] Neonate; Critical congenital heart disease; Perioperative period; Neurodevelopment; Risk factor

[J Zhejiang Univ (Med Sci), 2023, 52(01): 110-116.]

[**缩略语**] 危重先天性心脏病(critical congenital heart disease,CCHD);计算机断层扫描(computer tomography,CT);磁共振成像(magnetic resonance imaging,MRI);受试者操作特征曲线(receiver operating characteristic curve,ROC曲线);曲线下面积(area under the curve,AUC);体外膜氧合(extracorporeal membrane oxygenation,ECMO);重症监护室(intensive care unit,ICU);比值比(odds ratio,OR);置信区间(confidence interval,CI)

CCHD是指有严重症状的心脏解剖畸形,需要在新生儿期或婴儿早期进行手术或导管介入治疗。随着诊断技术和手术策略的不断进步,CCHD患儿的短期存活率不断提高[1],但长期生活质量仍令人担忧,特别是神经发育障碍患儿。多项研究表明,CCHD新生儿脑容量减少,且脑白质损伤的发病率较高,而在婴幼儿早期接受心脏手术治疗会使CCHD患儿获得性脑损伤的风险增加[2-3]。CCHD患儿神经发育落后由胎儿期、术前、术中、术后以及遗传环境等多因素共同影响。尽早评估、动态监测神经发育情况,使患儿在最佳时期得到有效治疗,对改善其长期预后至关重要。本研究回顾性分析了CCHD患儿围手术期神经功能特点及影响因素,旨在为该类患儿的临床评估和治疗提供有益的参考。

1 对象与方法

1.1 研究对象

回顾性收集2020年11月至2021年12月浙江大学医学院附属儿童医院心脏重症监护中心收治的CCHD新生儿的资料。纳入标准:①入院年龄在28 d及以下;②经心脏超声和(或)CT血管成像确诊先天性心脏病;③需要在出生后第一年进行手术或导管干预。排除标准:①有染色体异常(如唐氏综合征)及智力低下家族史;②有中枢神经系统疾病史(缺血缺氧性脑病、脑炎、脑膜炎、癫痫等)。共50例患儿的资料纳入研究,其中男性34例,女性16例;早产儿3例(低体重儿1例),足月儿57例(低体重儿1例);出生体重1.7~4.0 kg,中位体重3.2 kg;入院年龄0.04~21.00 d,中位入院年龄0.40 d;术前动脉血氧饱和度50%~98%,中位数88.5%;紫绀型先天性心脏病35例,非紫绀型15例,其中以完全性肺静脉异位引流(12例)和完全性大动脉转位(11例)最为常见。

本研究方案通过浙江大学医学院附属儿童医院伦理委员会审查(2022-IRB-032),所有患儿的家属均知情同意。

1.2 神经发育异常的诊断

利用头颅超声、头颅CT/MRI、视频脑电图结果及临床症状进行神经系统评估,其中一项有神经系统异常即判定为神经发育异常。超声侧脑室增宽定义为侧脑室前角宽度4 mm及以上。术前和术后48 h内常规行头颅超声检查,对于超声检查阳性或临床高度怀疑神经发育异常者进一步行头颅CT/MRI检查。

1.3 统计学方法

应用SPSS 23.0统计软件进行数据分析。正态分布的计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用独立样本t检验;非正态分布的计量资料以中位数(上下四分位数)[$M(Q_1,Q_3)$]表示,组间比较采用Wilcoxon秩和检验;计数资料采用例数(百分率)[n(%)]表示,组间比较采用χ^2检验。采用二元logistic逐步回归分析CCHD患儿术后新发神经发育异常的影响因素;绘制ROC曲线评估影响因素的预测价值,并计算AUC,确定截断值。P<0.05为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 CCHD患儿术前神经发育特点

49例患儿术前行床边头颅超声检查;另1例因急诊手术术前未行检查,但术后神经影像学检查正常,按术前神经发育正常进行下一步分析。50例患儿中,头颅超声主要表现为脑室出血7例

（14%），侧脑室周围脑实质回声增强5例（10%），侧脑室增宽3例（6%），蛛网膜下腔积液1例（2%）。其中28例进一步行头颅CT检查，主要表现为脑水肿6例（12%），侧脑室增宽3例（6%），颅内出血2例（4%），双侧侧脑室体部分离1例（2%）；1例侧脑室体部分离患儿行头颅MRI检查，提示胼胝体发育不良。49例超声检查患儿中，29例行床边视频脑电图检查，仅1例胼胝体发育不良患儿提示左侧中央颞区少量尖波、尖慢波，其余28例（56%）结果正常。将22例（44%）术前神经发育异常患者纳入神经发育异常组，28例（56%）术前无神经发育异常纳入神经发育正常组，两组性别、出生体重、入院年龄、胎龄、术前动脉血氧饱和度、是否早产、是否紫绀型先天性心脏病、是否呼吸机支持等差异均无统计学意义（均P>0.05）。见表1。提示两组术前基线资料均衡，具有可比性。

表1 危重先天性心脏病患儿术前神经发育异常影响因素的单因素分析结果

Table 1 Univariate analysis of factors influencing preoperative neurodevelopmental abnormalities in children with critical congenital heart diseases

［n(%)或$\bar{x}\pm s$或$M(Q_1,Q_3)$］

影响因素	神经发育异常组（n=22）	神经发育正常组（n=28）	P值
男性/女性	14/8	20/8	>0.05
出生体重(kg)	3.1±0.6	3.3±0.3	>0.05
入院日龄(d)	0.75(0.13,4.25)	0.28(0.08,2.15)	>0.05
胎龄(周)	38.0(37.8,39.3)	39.0(38.0,39.0)	>0.05
术前动脉血氧饱和度(%)	90.0(84.5,95.0)	87.0(79.3,94.0)	>0.05
早产	2(9.1)	1(3.6)	>0.05
紫绀型先天性心脏病	13(59.1)	22(78.6)	>0.05
采用呼吸机支持	6(27.3)	8(28.6)	>0.05

2.2 CCHD患儿手术情况

50例患儿中，体外循环下心脏直视术43例（86.0%），姑息性手术10例（20.0%），急诊手术7例（14.0%），术后残余梗阻5例（10.0%），体外循环时间（172±117）min，延迟关胸31例（62.0%），术后低心排血量27例（54.0%），活动性出血9例（18.0%），ECMO支持13例（26.0%），术后呼吸机辅助通气时间3.7（1.9,7.7）d，术后ICU住院时间11.0（6.8,17.5）d。

2.3 CCHD患儿术后神经系统检查结果

50例患儿中，45例术后在ICU行床边头颅超声检查；4例心导管手术患儿术后24 h内转出ICU，住院期间复查头颅超声正常；1例因术后早期严重循环衰竭死亡，未行神经影像学检查，但患儿术后有双侧瞳孔改变。行头颅超声检查的45例患儿中，提示新发脑室出血10例（22.2%），新发侧脑室增宽9例（20.0%），其中进行性增宽进展为脑积水3例（6.7%）。19例头颅超声检查阳性患儿中，5例进一步行头颅CT检查，结果显示脑积水2例，脑外间隙增宽1例，脑水肿1例，脑实质出血1例，其中脑水肿患儿后期头颅MRI提示大面积脑梗死，脑实质出血患儿头颅MRI提示脑出血合并脑梗死，两者临床均有抽搐表现。26例头颅超声检查阴性患儿中，1例因术后并发上腔静脉血栓进一步行头颅CT检查，结果显示脑外间隙增宽，后期复查头颅MRI提示硬膜下积液。19例超声检查阳性患儿中，13例行床边视频脑电图检查，2例临床有抽搐患儿提示痫样放电，其余未见异常；26例超声检查阴性患儿中，13例行床边视频脑电图检查，1例提示低电压，其余未见异常。根据影像学结果和临床表现评估，术后新发神经系统异常患儿共22例。

2.4 CCHD患儿术后新发神经发育异常的影响因素

单因素分析结果显示，术前动脉血氧饱和度、术前即刻乳酸、体外循环时间、术后24 h乳酸峰值、低心排血量、采用ECMO、术后呼吸机辅助通气时间、术后ICU住院时间可能与患儿术后新发神经系统异常相关（均P<0.05），见表2。进一步行多因素logistic回归分析结果显示，术后24 h乳酸峰值和术后ICU住院时间是术后新发神经发育异常的危险因素。见表3。结果提示，术后24 h乳酸峰值升高和术后ICU住院时间延长可能会增加CCHD患儿术后新发神经发育异常的风险。

2.5 术后24 h乳酸峰值和术后ICU住院时间预测CCHD患儿术后新发神经发育异常的价值

ROC曲线分析结果显示，术后24 h乳酸峰值预测术后新发神经发育异常的AUC为0.829，最佳截断值为4.95 mmol/L，诊断敏感度为90.9%、特异度为64.3%；术后ICU住院时间预测术后新发神经发育异常的AUC为0.712，最佳截断值为

表2 危重先天性心脏病患儿术后新发神经发育异常影响因素的单因素分析结果

Table 2 Univariate analysis of factors influencing postoperative new neurodevelopmental abnormalities in children with critical congenital heart diseases

[n(%)或$\bar{x}\pm s$或$M(Q_1,Q_3)$]

影响因素	新发异常组(n=22)	无新发异常组(n=28)	P值
男性	15(68.2)	19(67.9)	>0.05
胎龄(周)	38.5(37.8,39.0)	38.5(38.0,39.0)	>0.05
早产	2(9.1)	1(3.6)	>0.05
紫绀型先天性心脏病	18(81.8)	17(60.7)	>0.05
术前动脉血氧饱和度(%)	85.0(76.5,93.0)	90.0(85.0,95.0)	<0.05
手术时日龄(d)	17.5(3.8,39.3)	17.5(9.0,34.8)	>0.05
手术时体重(kg)	3.2(3.0,3.6)	3.4(2.9,3.6)	>0.05
术前神经发育异常	8(36.4)	14(50.0)	>0.05
术前即刻乳酸(mmol/L)	2.0(1.2,5.0)	1.3(0.9,1.9)	<0.05
体外循环时间(min)	224.5±112.5	131.4±104.9	<0.01
术中红细胞压积最低值(%)	22.0±5.0	22.1±4.5	>0.05
术后24 h乳酸峰值(mmol/L)	10.0±5.6	4.6±2.5	<0.01
术后即刻血糖(mmol/L)	11.3±4.6	11.2±3.6	>0.05
术后白细胞计数($\times10^9$/L)	12.3±5.2	13.2±6.3	>0.05
术后超敏C反应蛋白(mg/L)	61.2±48.2	62.0±41.5	>0.05
术后静脉血氧饱和度(%)	62.1±15.2	59.9±12.5	>0.05
低心排血量	18(81.8)	9(32.1)	<0.01
采用ECMO	10(45.5)	3(10.7)	<0.01
术后呼吸机辅助通气时间(d)	7.2(3.5,12.8)	2.9(0.9,3.8)	<0.01
术后ICU住院时间(d)	17.0(7.8,39.0)	8.5(6.0,12.8)	<0.05

ECMO:体外膜氧合;ICU:重症监护室.

表3 危重先天性心脏病患儿术后新发神经发育异常影响因素的多因素logistic回归分析结果

Table 3 Multivariate logistic regression analysis of factors influencing postoperative new neurodevelopmental abnormalities in children with critical congenital heart diseases

影响因素	β值	OR值	95%CI	P值
术前动脉血氧饱和度	−0.088	0.916	0.770~1.090	>0.05
术前即刻乳酸	0.026	1.026	0.748~1.408	>0.05
体外循环时间	0.001	1.001	0.983~1.019	>0.05
术后24 h乳酸峰值	0.430	1.537	1.170~2.018	<0.01
低心排血量	1.031	2.805	0.051~155.315	>0.05
采用ECMO	0.792	2.208	0.067~72.529	>0.05
术后呼吸机辅助通气时间	0.209	1.232	0.814~1.866	>0.05
术后ICU住院时间	0.159	1.172	1.031~1.333	<0.05

ECMO:体外膜氧合;ICU:重症监护室.

18.0 d,诊断敏感度为50.0%、特异度为96.4%;两者联合预测术后新发神经发育异常的AUC为0.917,诊断敏感度为95.5%、特异度为64.3%。见图1。提示术后24 h乳酸峰值和术后ICU住院时间对于预测CCHD患儿术后新发神经发育异常具有一定价值。

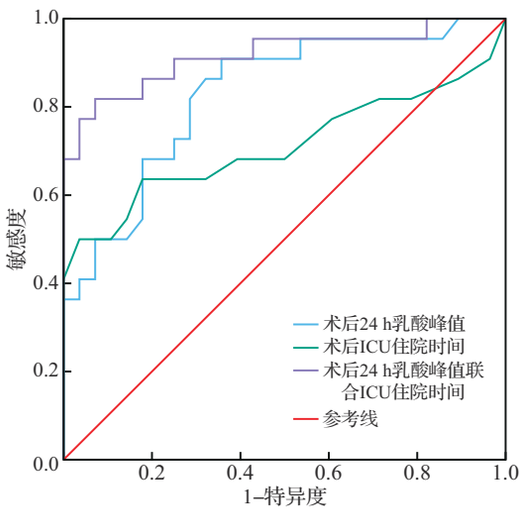
2.6 CCHD患儿术后转归

术后无新发异常组中,2例(7.1%)因术后早期严重循环衰竭死亡,影像学复查好转或正常24例(85.7%),无好转2例(7.1%)。术后新发异常组中,死亡10例(45.5%),其中7例因术后早期严重循环衰竭死亡,1例出院后因呛奶窒息死亡,1例因大面积脑梗死家属放弃治疗死亡,1例因术后主动脉残余梗阻并发脑积水家属放弃治疗死亡;存活12例,术后随访时间0.5~12.0个月,中位随访时间2.8个月,随访期间影像学复查好转5例(22.7%)、未好转7例(31.8%),主要表现为侧脑室进行性增宽,临床均存在不同程度的运动发育迟缓和(或)吞咽功能障碍。提示术后新发神经发育异常CCHD患儿预后较差。

3 讨 论

随着CCHD患儿存活率不断提高,神经发育障碍已成为存活者最常见的并发症,严重影响患儿的长期生活质量。有研究表明,高达50%的先天性心脏病患儿至少存在一种神经发育缺陷[4]。多项研究证实,有相当一部分CCHD患儿术前已存在神经发育异常[2,5]。本文资料显示,CCHD患儿术前有44.0%存在神经发育异常,与相关报道一致。CCHD患儿术前出现脑损伤是多因素共同作用的结果,主要与低氧血症、异常血流动力学、脑血管自主调节障碍、脑供血不足等因素相关[6-7],而早产、低出生体重则会进一步加重脑损伤[8]。本文资料中,两组术前在出生体重、是否早产等方面均无明显差异,可能与本组病例早产及低出生体重患儿较少相关。术前仍应密切关注早产及低出生体重患儿的神经发育情况,尽早干预及进行必要的营养支持。

乳酸是组织灌注和氧供的一个重要指标,高乳酸血症与儿童心脏手术后的死亡率及不良神



ICU：重症监护室；ROC曲线：受试者操作特征曲线.

图1 危重先天性心脏病患儿术后24 h乳酸峰值和术后ICU住院时间预测术后新发神经发育异常的ROC曲线

Figure 1 ROC curves of postoperative 24 h peak lactic acid and postoperative length of ICU stay predicting new neurodevelopmental abnormalities in children with critical congenital heart disease

经发育结局密切相关。心脏ICU与其他普通ICU中的患者高乳酸血症发生的原因有所不同，主要因素包括体外循环时长、术后低心排血量综合征、全身炎症反应综合征、严重贫血和血液稀释、血管活动药物应用等，尤其是体外循环时长。有研究表明，血清乳酸水平可以反映脑代谢状态，可作为脑损伤早期诊断的敏感指标[9]。Laine等[10]研究心脏术后乳酸水平与预后的关系，发现乳酸在4 mmol/L及以上是心脏术后主要并发症的独立预测指标。一项针对6周龄以下接受心脏手术的复杂先天性心脏病婴儿的观察性队列研究结果显示，连续乳酸测定对患儿存活率和早期神经发育有良好的预测价值，入院第一天乳酸峰值在6 mmol/L及以上对不良神经发育结局预测的敏感度为73%，特异度为65%[11]。本文资料显示，术后24 h乳酸峰值是CCHD患儿术后神经发育不良的独立危险因素，对不良神经发育结局有较好的预测价值。

CCHD新生儿在重症监护病房的时间较长，多数文献报道平均接近一个月，甚至更长。已有研究证实，ICU住院时间延长是不良神经发育结局的独立危险因素[12-13]。Newburger等[14]研究表明，对于诺伍德（Norwood）手术后患儿，住院时间每增加3 d，利用贝利婴儿发育量表Ⅱ评估的精神运动发育指数平均得分下降约13分。一项关于ICU住院时间对儿童出院后认知影响的系统评价显示，ICU住院时间是幸存者认知受损的独立危险因素，且具有量效关系，ICU住院时间大于2.5 d且存在两项及以上危险因素者具有高风险[15]。本文研究病例中，术后中位ICU住院时间为11 d，ICU住院时间较长可能与低心排血量综合征、延迟关胸、感染、心律失常、呼吸支持等相关；而ICU期间通常需要使用镇静药物，这可能进一步影响神经发育。本文资料显示，术后ICU住院时间大于18 d，对不良神经发育结局预测的特异度高达96.4%，与术后24 h乳酸峰值联合检测有助于提高诊断敏感性。因此应积极研究缩短ICU住院时间的策略，如尽量缩短体外循环时间、减少延迟关胸、早期拔管、减少院内感染、加强营养支持等，以改善长期结果。同时，加强患儿ICU住院期间的神经护理（如减少不良环境刺激、非营养性吸吮等）、减少镇静药物的使用、加强康复训练等也同样重要。

值得一提的是，由于新生儿年龄小、临床症状不明显，神经影像学、神经生物标志物等仍是评估CCHD患儿潜在神经功能损伤的重要手段。由于病情条件限制，本文研究病例主要采用头颅超声、CT/MRI和视频脑电图进行神经功能评估，发现超声检查对于脑室内出血和侧脑室增宽检出率高，而CT检查对于脑水肿和颅内其他部位出血较为敏感，但两者特异度较低，均不及MRI显示清楚和可靠。多项研究表明，CCHD患儿脑损伤在MRI上主要表现为脑卒中和脑白质损伤，且脑白质损伤与CCHD患儿神经发育迟缓密切相关[16-17]。而脑电图主要用于监测围术期亚临床癫痫发作，通过早期发现和控制癫痫发作来改善后期的神经发育问题[18]。因此，CCHD患儿在出院前有必要接受综合、彻底的神经系统检查，特别是头颅MRI，这有助于识别那些需要早期干预的高风险患儿。

综上，CCHD患儿神经发育障碍的风险很高，且影响因素是多方面的，包括术前、术中和术后因素等。术后24 h乳酸峰值大和术后ICU住院时间长是患儿术后神经发育不良的危险因素，术后24 h乳酸峰值大于4.95 mmol/L且术后ICU住院时间超过18 d是不良神经发育结局的良好预测

指标。

本文研究存在一定的局限性。首先,由于病情条件限制,神经影像学评估可能不够充分;其次,这是一个单中心回顾性研究,限制了研究结果的普遍意义;第三,患儿样本量较少,时间偏短,仍需更多大样本多中心研究进一步证实。

志谢 研究得到浙江省基础公益研究计划(LGF21H020004)支持

Acknowledgments This work was supported by Zhejiang Provincial Basic Public Welfare Research Program (LGF21H020004)

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

Conflict of Interests The authors declare that there is no conflict of interests

参考文献

[1] MARELLI A, MILLER S P, MARINO B S, et al. Brain in congenital heart disease across the lifespan: the cumulative burden of injury[J]. **Circulation**, 2016, 133(20): 1951-1962.

[2] CLAESSENS N, ALGRA S O, OUWEHAND T L, et al. Perioperative neonatal brain injury is associated with worse school-age neurodevelopment in children with critical congenital heart disease[J]. **Dev Med Child Neurol**, 2018, 60(10): 1052-1058.

[3] PEYVANDI S, LATAL B, MILLER S P, et al. The neonatal brain in critical congenital heart disease: insights and future directions[J]. **Neuroimage**, 2019, 185: 776-782.

[4] MASSARO A N, GLASS P, BROWN J, et al. Neurobehavioral abnormalities in newborns with congenital heart disease requiring open-heart surgery [J]. **J Pediatr**, 2011, 158(4): 678-681.e2.

[5] CLAESSENS N, KHALILI N, ISGUM I, et al. Brain and CSF volumes in fetuses and neonates with antenatal diagnosis of critical congenital heart disease: a longitudinal MRI study[J]. **AJNR Am J Neuroradiol**, 2019, 40(5): 885-891.

[6] LICHT D J, WANG J, SILVESTRE D W, et al. Preoperative cerebral blood flow is diminished in neonates with severe congenital heart defects[J]. **J Thorac Cardiovasc Surg**, 2004, 128(6): 841-849.

[7] HAHN E, SZWAST A, CNOTA J, et al. Association between fetal growth, cerebral blood flow and neurodevelopmental outcome in univentricular fetuses [J]. **Ultrasound Obstet Gynecol**, 2016, 47(4): 460-465.

[8] ZAVADENKO N N, DAVYDOVA L A. Neurological and neurodevelopmental disorders in preterm-born children (with extremely low, very low or low body weight)[J]. **Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova**, 2019, 119(12): 12-19.

[9] SONNAY S, DUARTE J, JUST N. Lactate and glutamate dynamics during prolonged stimulation of the rat barrel cortex suggest adaptation of cerebral glucose and oxygen metabolism[J]. **Neuroscience**, 2017, 346: 337-348.

[10] LAINE G A, HU B Y, WANG S, et al. Isolated high lactate or low central venous oxygen saturation after cardiac surgery and association with outcome[J]. **J Cardiothorac Vasc Anesth**, 2013, 27(6): 1271-1276.

[11] CHEUNG P Y, CHUI N, JOFFE A R, et al. Postoperative lactate concentrations predict the outcome of infants aged 6 weeks or less after intracardiac surgery: a cohort follow-up to 18 months[J]. **J Thorac Cardiovasc Surg**, 2005, 130(3): 837-843.

[12] KUHN V A, CARPENTER J L, ZURAKOWSKI D, et al. Determinants of neurological outcome in neonates with congenital heart disease following heart surgery [J]. **Pediatr Res**, 2021, 89(5): 1283-1290.

[13] ANDROPOULOS D B, AHMAD H B, HAQ T, et al. The association between brain injury, perioperative anesthetic exposure, and 12-month neurodevelopmental outcomes after neonatal cardiac surgery: a retrospective cohort study[J]. **Paediatr Anaesth**, 2014, 24(3): 266-274.

[14] NEWBURGER J W, SLEEPER L A, BELLINGER D C, et al. Early developmental outcome in children with hypoplastic left heart syndrome and related anomalies: the single ventricle reconstruction trial[J]. **Circulation**, 2012, 125(17): 2081-2091.

[15] ROYER A S, BUSARI J O. A systematic review of the impact of intensive care admissions on post discharge cognition in children[J]. **Eur J Pediatr**, 2021, 180 (12): 3443-3454.

[16] BROSSARD-RACINE M, DU PLESSIS A, VEZINA G, et al. Brain injury in neonates with complex congenital heart disease: what is the predictive value of MRI in the fetal period? [J]. **AJNR Am J Neuroradiol**, 2016, 37(7): 1338-1346.

[17] PEYVANDI S, KIM H, LAU J, et al. The association between cardiac physiology, acquired brain injury, and postnatal brain growth in critical congenital heart disease[J]. **J Thorac Cardiovasc Surg**, 2018, 155 (1): 291-300.e3.

[18] NAIM M Y, GAYNOR J W, CHEN J, et al. Subclinical seizures identified by postoperative electroencephalographic monitoring are common after neonatal cardiac surgery[J]. **J Thorac Cardiovasc Surg**, 2015, 150(1): 169-178, discussion 178-180.

[本文编辑 余 方 刘丽娜]