

· 综述 ·

全麻药物影响儿童及婴幼儿神经系统预后的研究进展

任艺 韩如泉

随着外科技术进步和手术量增加,儿童及婴幼儿接受全麻的数量也不断增加,其中不乏新生儿和早产儿。发育中的大脑对全麻药物潜在的神经毒性十分敏感,早期麻醉暴露可导致神经系统递质紊乱、神经细胞凋亡变性、突触和神经突结构功能异常、神经环路无法正确形成等^[1]。除一过性抑制中枢神经系统功能和神经传导外,全麻药物损伤可能进一步引起长期认知功能和行为改变^[2]。以包括非人类灵长目动物在内的多个物种为对象的基础研究结果表明,新生儿期麻醉暴露可导致动物长期认知和行为损害^[3,4]。相关临床研究仍在初期阶段,但是近年来不断出现证据支持麻醉药物对儿童及婴幼儿术后行为和认知发展存在潜在危害,使这一问题不断升温^[5,6]。虽然研究中存在的局限性不可否认,其结果仍应引起重视。

全麻药物的神经毒性

中枢神经系统(central nervous system, CNS)在人类出生时并未发育完全。人类宫内发育最后 3 个月及出生后几年内,尤其是出生后 3 个月内最为重要,称为大脑发育的突进期或突触发生期,是 CNS 基本网络和数亿突触连接形成的关键时期,受神经递质,特别是 γ -氨基丁酸(γ -aminobutyric acid, GABA)和谷氨酸的严密调控,是 CNS 发育、认知功能发展的基础。

临床常用的全麻药物可通过加强 GABA_A 通路电流促进抑制性神经递质信号传导(如七氟醚、异氟醚等),或通过阻断 NMDA 受体而抑制兴奋性神经递质传导(如氯胺酮),从而短期内有力抑制神经传导。动物实验表明,突触发生期,多种静脉和吸入全麻药物均可导致谷氨酸能和 GABA 能神经递质平衡破坏、干扰细胞骨架稳定性、产生线粒体毒性、引起细胞膜结构和脂质组成异常等,导致发育中神经元大量凋亡。

全麻药物对儿童及婴幼儿认知和行为的长期影响

对非人灵长类动物的研究发现,全麻暴露可能引起远期认知功能和行为改变^[7,8],但也有一些研究表明全麻与神经功能预后不良无关^[9]。动物实验提示,全麻药物对神经系统的影响可能与麻醉暴露时间点、药物种类及是否联合

用药、重复暴露次数和剂量等均有关。阳性结果往往出现于生后早期、反复多次、较大剂量暴露的情况下。然而我们更关注的问题是动物实验所得结果是否适用于人类。最初提出儿童及婴幼儿全麻手术可能与认知发育滞后有关的是 Backman 和 Kopf。他们发现小于 3 岁的患儿在氯胺酮和氟醚麻醉下行先天性黑色素细胞痣切除术,术后认知功能损害发生率增加。近年来,大量回顾性研究以既往接受全麻手术的儿童及婴幼儿为对象,探讨早期麻醉暴露对神经系统功能的影响。大部分证据支持麻醉药物对儿童及婴幼儿 CNS 发育和认知功能存在长期影响^[10~12];针对因先天性膈疝、先天性食管闭锁手术、先天性心脏病、坏死性小肠结肠炎,需全麻手术的早产儿,研究者发现全麻均可导致神经系统预后不良。全麻手术可能引起儿童及婴幼儿认知损伤,在语言和记忆方面尤为明显^[13]。通过特殊心理测验发现,麻醉暴露与认知、记忆、听力理解和语言测试成绩较差相关^[14,15]。学习成绩也是研究常用指标。童年较早时期接受麻醉而目前各方面健康的儿童及婴幼儿考试成绩低于平均分的概率(约 12%~14%)显著高于总体(约 5%)。

而一些研究则提出相反结论。以往有大规模队列研究表明,儿童全麻下行疝修补术,与后期诊断的行为和发育异常之间并无显著联系^[16]。一些以学习成绩为主要指标的研究发现,婴幼儿期麻醉可导致学习成绩较从未接触麻醉药物者略差,但排除混杂因素影响后,该差异则并不显著,甚至是不存在的^[17]。

总的来说,多数回顾性研究证据支持 2~3 岁前行全麻的婴儿更易出现认知和行为障碍。且麻醉次数、暴露时长和暴露剂量与认知功能障碍发生的风险直接相关。因伦理等问题,对低年龄患者实施随机、双盲、前瞻性的临床研究十分困难。但回顾性研究存在的局限性不容忽视:例如无法有效控制围术期可能影响结果的相关混杂因素,包括具体麻醉情况、手术、原发疾病、并发症、其他围术期危险因素等。研究结果可能受人组偏倚影响,一些研究纳入了较大年龄的儿童,该人群可能对麻醉药物并不敏感,一些入组儿童接受的麻醉暴露剂量和时间则不足以造成长期影响。儿童成长过程亦受多方复杂因素影响,如成长环境、经济状况等,例如得到阴性结果的研究多来自欧洲。此外,神经认知功能评估工具的选择及其灵敏度对于捕捉各个年龄层人群的潜在认知缺陷十分重要^[18]。神经心理学测试虽然对检测认知功能改变灵敏度较高,但对较大规模人群的研究则难以实行。而细微的变化又难以被较易实施但仅针对总体情况的综合能力测试发现。学习成绩作为指标虽然较易获得,

基金项目:北京市医院管理局“扬帆计划”重点医学方向(ZYLX201708);首都卫生发展科研专项重点攻关项目(2016-1-20410)

作者单位:100050 首都医科大学附属北京天坛医院麻醉科
通信作者:韩如泉,Email:ruquan.han@gmail.com

但可能更多反映教育水平而非认知功能。在一些研究中,学习成绩可能并无明显差距,但接受过麻醉的儿童在语言功能(特别是接受能力和表达能力)上可能表现出劣势^[18]。另外,不同年龄段接受麻醉,对发育标志的影响是多样而复杂的。虽然普遍认为大脑发育的早期阶段(3岁前)易感性较高,但3~10岁儿童及幼儿同样可能受全麻影响,出现运动障碍的倾向性较高,但无显著的语言或认知功能损伤^[13]。

PANDA 研究、MASK 研究和 UCSF 研究: 三项大规模双向队列研究

PANDA(Pediatric Anesthesia Neurodevelopmental Assessment)研究、MASK(Mayo Anesthesia Safety in Kids)研究和加州大学旧金山分校(University of California, San Francisco, UCSF)进行的临床试验(UCSF Human trial)均是目前较大规模的双向观察性研究。因通过前瞻性认知功能测试评价麻醉药物对儿童及婴幼儿神经系统的影响,在设计上优于以人群为基础的回顾性研究。

近期发表的 PANDA 研究是目前规模最大的通过详尽的神经发育测试评估认知功能预后的队列研究,采用同胞匹配,入组婴幼儿均在3岁前行疝修补术,评价8~15岁时的认知功能与同胞兄弟姐妹的区别。主要结局指标全量表智商(full scale IQ)并未出现显著差异,在成绩及言语分量表智商,以及运动速度、处理速度、视觉空间、语言、注意力、执行能力等方面均无阳性发现,仅行为学上存在一些差异^[19]。

MASK 研究采用倾向性分层方法,将入组患儿分为无麻醉暴露、3岁前单次麻醉和3岁前多次麻醉组。此前该团队的回顾性队列研究表明,多次麻醉暴露引起学习障碍的发生率高于单次麻醉^[20]。为更新该结果,回顾性 MASK 研究纳入1996~2006年出生,就读于美国罗切斯特校区的学生,其中无麻醉暴露组465例,单次麻醉组466例,多次麻醉组126例,评估其学习和行为情况。初步结果表明,多次麻醉可引起学习障碍和注意缺陷多动障碍(attention deficit hyperactivity disorder, ADHD),与上世纪70年代的研究有相同结论,也就是说,尽管麻醉药物和术中监测技术均在进步,早期接受全麻手术依然可能损伤认知功能。前瞻性 MASK 研究则纳入1994~2007年出生的婴幼儿,通过神经心理学测试评估其认知、记忆、语言、运动、注意力等,预计在2016年底完成1 000例入组。

UCSF 临床试验同样是一项双向队列研究,研究1岁以内婴儿接受2 h以上吸入麻醉对6岁、11岁时认知功能的影响,初步研究发现,这些婴儿6岁、11岁时回忆性记忆(recollection memory)而非熟悉性记忆(familiarity memory)较对照组明显受损。与该机构进行的动物实验有一致结果^[21]。

前瞻性 GAS 研究和 T-Rex 研究

随着观察性证据不断积累,人们越发关心全麻药物对

神经系统的潜在影响。但高质量随机对照试验 RCT 的缺乏,使得对于择期手术,选择恰当麻醉时机、保护性麻醉药物的指导不足^[22]。因为 RCT 试验执行难度较高,目前仅有 T-Rex(Toxicity of Remifentanyl and Dexmedetomidine)试验和 GAS(General Anesthesia compared to Spinal Anesthesia)试验两项大规模 RCT,仅后者有已发表的结果。

正在进行的 T-Rex 试验,是一项比较右美托咪定麻醉与标准七氟醚麻醉对儿童长期认知功能影响的多中心 RCT。前期无对照、非盲预试验已进行完毕。右美托咪定、瑞芬太尼全麻联合骶管阻滞作为神经保护性麻醉维持策略的可行性,已在32例1~12个月龄婴儿,行下腹部及下肢手术的病例中得到肯定。

GAS 试验是目前唯一比较婴儿期不同麻醉方案对神经发育影响的前瞻性、非盲、国际、随机对照等效性试验。2007~2013年,该研究纳入28家中心行腹股沟疝修补术的722名新生儿(包括早产儿和足月儿),随机分为区域阻滞组和七氟醚全麻组,联合或不联合区域神经阻滞,评价其在2岁和5岁时神经发育情况。符合方案集分析和意向性分析均表明,2岁时婴儿神经功能预后(通过 Bayley III 和其他标准神经心理学评估工具)无显著性差异,因此目前研究者得到的阶段性结论是,小于1 h 七氟醚暴露,与神经阻滞麻醉相比,并不增加神经系统发育不良的风险^[23]。该研究仍在进行,5年后通过韦克斯勒学前儿童智力量表Ⅲ(Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence Ⅲ, WPPSI-Ⅲ)再次评估神经功能预后,数据预计在2018年发表。

小 结

综上所述,目前的一些临床研究提示,儿童或婴幼儿全麻手术可能引起神经认知损伤和一系列行为后遗症。然而,回顾性研究因无法有效地控制围术期可能影响结果的相关因素,其结果需要审慎看待。除了术中镇静、镇痛效果,临床研究对全麻的远期预后关注度达到了前所未有的高度。虽然对低年龄患者实施前瞻性的 RCT 研究十分困难,但为了更好地选择和实施神经保护性麻醉策略,防治全麻药物的神经毒性,通过 RCT 提供可靠证据势在必行。

参 考 文 献

- [1] Briner A, Nikonenko I, De Roo M, et al. Developmental stage-dependent persistent impact of propofol anesthesia on dendritic spines in the rat medial prefrontal cortex. *Anesthesiology*, 2011, 115(2): 282-293.
- [2] Amrock LG, Starner ML, Murphy KL, et al. Long-term effects of single or multiple neonatal sevoflurane exposures on rat hippocampal ultrastructure. *Anesthesiology*, 2015, 122(1): 87-95.
- [3] Creeley C, Dikranian K, Dissen G, et al. Propofol-induced apoptosis of neurones and oligodendrocytes in fetal and neonatal rhesus macaque brain. *Br J Anaesth*, 2013, 110 Suppl 1: i29-38.

- [4] Zou X, Liu F, Zhang X, et al. Inhalation anesthetic-induced neuronal damage in the developing rhesus monkey. *Neurotoxicol Teratol*, 2011, 33(5): 592-597.
- [5] Pinyavat T, Warner DO, Flick RP, et al. Summary of the update session on clinical neurotoxicity studies. *J Neurosurg Anesthesiol*, 2016, 28(4): 356-360.
- [6] Olsen EA, Brambrink AM. Anesthesia for the young child undergoing ambulatory procedures: current concerns regarding harm to the developing brain. *Curr Opin Anaesthesiol*, 2013, 26(6): 677-684.
- [7] Coleman K, Robertson ND, Dissen GA, et al. Isoflurane anesthesia has long-term consequences on motor and behavioral development in infant rhesus macaques. *Anesthesiology*, 2017, 126(1): 74-84.
- [8] Raper J, Alvarado MC, Murphy KL, et al. Multiple anesthetic exposure in infant monkeys alters emotional reactivity to an acute stressor. *Anesthesiology*, 2015, 123 (5): 1084-1092.
- [9] Zhou L, Wang Z, Zhou H, et al. Neonatal exposure to sevoflurane may not cause learning and memory deficits and behavioral abnormality in the childhood of Cynomolgus monkeys. *Sci Rep*, 2015, 5: 11145.
- [10] DiMaggio C, Sun LS, Ing C, et al. Pediatric anesthesia and neurodevelopmental impairments: a Bayesian meta-analysis. *J Neurosurg Anesthesiol*, 2012, 24(4): 376-381.
- [11] Sprung J, Flick RP, Katusic SK, et al. Attention-deficit/hyperactivity disorder after early exposure to procedures requiring general anesthesia. *Mayo Clin Proc*, 2012, 87 (2): 120-129.
- [12] Ing CH, DiMaggio CJ, Malacova E, et al. Comparative analysis of outcome measures used in examining neurodevelopmental effects of early childhood anesthesia exposure. *Anesthesiology*, 2014, 120(6): 1319-1332.
- [13] Ing CH, DiMaggio CJ, Whitehouse AJ, et al. Neurodevelopmental outcomes after initial childhood anesthetic exposure between ages 3 and 10 years. *J Neurosurg Anesthesiol*, 2014, 26(4): 377-386.
- [14] Ing C, Wall MM, DiMaggio CJ, et al. Latent class analysis of neurodevelopmental deficit after exposure to anesthesia in early childhood. *J Neurosurg Anesthesiol*, 2017, 29 (3): 264-273.
- [15] Backeljauw B, Holland SK, Altaye M, et al. Cognition and brain structure following early childhood surgery with anesthesia. *Pediatrics*, 2015, 136(1): e1-e12.
- [16] DiMaggio C, Sun LS, Li G. Early childhood exposure to anesthesia and risk of developmental and behavioral disorders in a sibling birth cohort. *Anesth Analg*, 2011, 113 (5): 1143-1151.
- [17] Block RI, Thomas JJ, Bayman EO, et al. Are anesthesia and surgery during infancy associated with altered academic performance during childhood? *Anesthesiology*, 2012, 117(3): 494-503.
- [18] Ing CH, DiMaggio CJ, Malacova E, et al. Comparative analysis of outcome measures used in examining neurodevelopmental effects of early childhood anesthesia exposure. *Survey Anesthesiology*, 2015, 59(1): 33-34.
- [19] Sun LS, Li G, Miller TL, et al. Association between a single general anesthesia exposure before age 36 months and neurocognitive outcomes in later childhood. *JAMA*, 2016, 315 (21): 2312-2320.
- [20] Wilder RT, Flick RP, Sprung J, et al. Early exposure to anesthesia and learning disabilities in a population-based birth cohort. *Anesthesiology*, 2009, 110(4): 796-804.
- [21] Stratmann G, Lee J, Sall JW, et al. Effect of general anesthesia in infancy on long-term recognition memory in humans and rats. *Neuropsychopharmacology*, 2014, 39 (10): 2275-2287.
- [22] Rappaport BA, Suresh S, Hertz S, et al. Anesthetic neurotoxicity—clinical implications of animal models. *N Engl J Med*, 2015, 372(9): 796-797.
- [23] Davidson AJ, Disma N, de Graaff JC, et al. Neurodevelopmental outcome at 2 years of age after general anaesthesia and awake-regional anaesthesia in infancy (GAS): an international multicentre, randomised controlled trial. *Lancet*, 2016, 387(10015): 239-250.

(收稿日期:2016-11-15)