

· 知识更新 ·

复杂系统理论在围术期的应用前景

段华玮 胡小义 杨建军 纪木火

复杂系统定义为由大量单元互相作用组成的系统,这些部分作为一个整体表现出一个或多个特性,而单个部分的属性并不显著。复杂系统理论的主要目的是揭示复杂系统的动力学行为,而这些可能难以用还原论解释^[1]。还原论先于复杂系统理论,该理论通常将系统还原为组分,通过低维的规则认识高维,经理想化实验的验证,解释系统的简单性。然而,现实世界如全球气候^[2]、城市交通、大脑等系统,其涌现的现象是相互作用的个体凸显的整体新秩序,架构上是多层级的非线性联动。由于系统存在的宏大规模和高度复杂性,还原论呈现出一定的局限性。医学领域中关于人体非线性生理指标的探寻,如衰老、脑电信号与意识等现象,还原论常难以解释。过去认为通过某一机制可靶向治疗疾病,但正如复杂系统理论所述,这些细胞和分子在疾病的转变中呈现复杂与非线性特征。因此,探索复杂系统理论对加深疾病及大脑功能等诸多复杂系统的理解非常必要。

复杂系统理论与疾病

复杂性提供韧性在动力学上的架构基础,韧性随着系统复杂性(如连接数、交互强度等)的降低而降低。人体作为一个复杂系统,致病因素对其扰动或衰老使机体丢失特定层面复杂性,使得依赖自身复杂调控机制实现的相对稳定性被破坏,进而影响机体的韧性,最后导致疾病。以阿尔兹海默病(Alzheimer's disease, AD)为例,衰老导致大脑 Hub 区域选择性破坏,脑网络以结构性为基点的复杂性丢失,引起网络鲁棒性下降,这可解释 AD 患者早期的认知和行为异常^[3]。随着年龄增长,心率时间序列复杂性降低,这可能是致死性心律失常或心血管疾病的预测因子。随着衰老的来临,额叶皮层的巨大锥体细胞树突减少,分形结构丢失严重,这与老年人步态紊乱易跌倒相关^[4]。通过采集心理、生理和社会三个维度的自评时序数据,并进行方差、时间自相关、互相关分析,其数据的变化反映衰弱患者机体复杂性的变化。与非衰弱患者比较,衰弱患者三项指标增高,数据稳定性变差,提示韧性的内在复杂性丧失,衰弱患者韧性下降^[5]。老年人骨小梁网状结构退化,骨骼韧性降低,更易发生骨折^[4]。总之,机体复杂性丧失,导致适应外界干扰和内在生理压力的能力受损,达到某临界点,便逐渐接近疾病状态。

复杂系统理论与意识

大脑具有小世界网络拓扑结构,其高度模块化及 Hub 区域的存在能够高效地分离和整合信息^[6]。大脑内的模块化网络结构高效地优化了动态和结构,降低了连接成本的同时保持了灵敏响应能力^[7]。意识的产生被认为与大脑中的多个功能区域的网络活动密切相关,研究意识的理论包括:高阶理论、全局工作空间理论、信息整合理论以及再入和预测处理理论^[8]。尽管这些理论都在努力解释意识的产生机制,但都存在局限,尚未形成统一的意识科学理论。复杂系统的一些表征,如涌现、模块化、混沌、非线性及自发秩序,都与上述理论有共通之处。涌现意味着不同层级间的相互作用可以产生新的属性或行为,这在意识形成中十分重要。考虑到意识不仅仅是局部神经元活动的简单总和,涌现解释了如何从大脑的众多微观神经活动中产生宏观的意识现象。意识的产生依赖于大脑网络在时空上的复杂交互作用。单独的神经元或单一通道的脑电信号无法产生意识,需要整个大脑网络协同工作,通过复杂的动态相互作用产生意识。正如在管弦乐队中,独立的乐器声音通过精细的组织与合作产生出复杂而和谐的音乐。在大脑中,意识被认为是由许多不同功能区域协同工作产生的结果。因此,足够复杂的大脑信号是意识出现的必要前提。麻醉药物可以降低大脑之间连接的复杂性,脑电图(electroencephalogram, EEG)可以将这一复杂性可视化,让研究麻醉对大脑复杂系统的影响成为可能^[9]。例如,BIS 反映全麻期间患者意识水平,随着 BIS 的降低,脑电复杂性越低,麻醉深度也越深^[10]。

麻醉诱导意识消失与复杂性降低

全麻效应涉及层面众多,从传统睡眠环路到丘脑下核团、受体或通道、甚至通道或受体的特殊三维结构中超微结构或位点。因此,全麻效应是复杂的神经网络相互作用的结果,需建立在一种全局性的复杂动力学框架之下。采用功能磁共振成像技术衍生出全局脑信号,可以作为意识状态的候选标记。收集睡眠、诱导镇静和麻醉数据集,随着丙泊酚的输注与麻醉深度加深,全脑整体平均信号、全脑信号幅度和全脑信号功能连接性均下降,表明麻醉同步降低了其协调强度和连接效果^[11]。经颅磁刺激可以干预大脑运动前皮层,清醒状态下,刺激点刺激的 EEG 反应依次出现在皮层的不同区域和深度,而深度睡眠时的反应始终是局部的,提示皮层在各个空间位置上整合的减弱^[12]。高时空分辨率光学电压成像可以用相速度场刻画小鼠皮质波的传播,研究其动力

DOI: 10.12089/jca.2024.01.020

基金项目:国家自然科学基金(81971892, 82172131)

作者单位:210009 南京医科大学第二附属医院麻醉科(段华玮、胡小义、纪木火);郑州大学第一附属医院麻醉科(杨建军)

通信作者:纪木火, Email: jimuhuo2009@sina.com

学的复杂时空特征。在麻醉状态转为清醒的过程中,相速度场的成像从简单转到复杂,出现多个波源、波汇及鞍马等波型,同波型的组合,以及波源和波汇的竞争,涌现的现象提示皮质具有复杂动力学。从麻醉到清醒过程的信息传输增加,波型的位置和相互作用也决定了动力学的演化方向。而麻醉既改变了局部区域的复杂动力学,又改变了传输路径上的效果^[13]。如此,复杂系统理论可为意识的层级理解与认知等机制提供新的启发。

此外,大脑认知结构和神经响应之间存在动态因果关系,复杂系统理论可以为此提供启发,从而阐述脑区如何整合出复杂的意识,而麻醉又如何抑制意识。大脑皮层系统对于信息的处理有不同模式。清醒状态下,皮质的信息具有整合性;处于睡眠或麻醉的无意识状态时,信息零散且片面。这反映了第三类复杂度,上个时刻的结果确定当下现实,同时排除其他可能性,这体现了复杂系统难以表述的内在结构。大脑的结构维持脑功能的动态性,而麻醉使这种高度结构化的连通模式变形。丘脑传递熵和经颅磁刺激的脑电反应,分别反映了丘脑的整合在二维和三维空间位置上的丢失或减弱,这为解释第三类复杂度的脑结构提供了帮助。

复杂系统的第一类复杂度通过熵算法衡量系统的混乱程度和随机性,大脑的神经系统同样充满了随机性。脑电应用如近似熵、样本熵计算,伴随麻醉的加深,熵值逐渐降低,表明脑电信号随机性的降低。而第二类复杂度是第一类和第三类复杂度的综合。通过应用氯胺酮和异氟醚两种麻醉药物,以代表随机性的信息增益量为横轴,以第二类复杂度为纵轴,构建出的图像呈倒 U 型,这提示第一类和第三类复杂度不能同时达到最大,即最大随机性不一定对应最大的结构复杂性^[14]。在随机性和结构性处于某种平衡时达到第二类复杂度的峰值,故麻醉对于意识的抑制可能是随机性和结构性的双重减弱。因此,麻醉抑制意识是一种多层次多尺度的整体效果。复杂性没有单一的定义,但可以由三类复杂度来捕捉复杂系统的“复杂”,并观察到麻醉对大脑复杂性在不同特定层面的减弱,从而丰富对全麻机理的认知和理解。

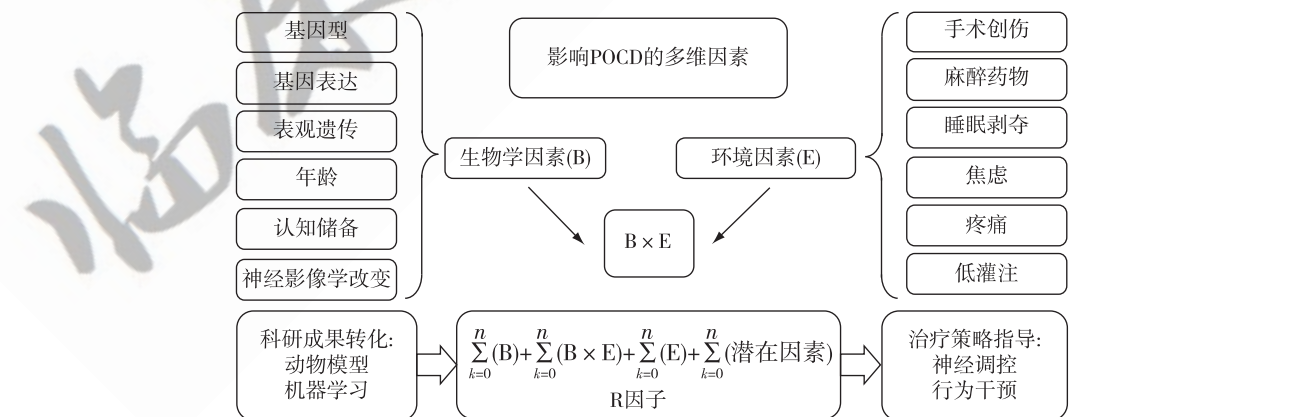
EEG 已成为临床最普遍的麻醉深度监测方法,是监测

大脑皮层生物电活动的非侵入工具。但作为对底层电场的粗略测量,EEG 的呈现与大脑状态的真实本质之间尚存差距。通过连接矩阵和计算连接模式可得大脑的空间复杂性,而随着麻醉加深,复杂性呈明显下降。此外,现代技术通过结合长短期记忆网络和前馈神经网络组成深度学习模型,以此预测丙泊酚和瑞芬太尼靶控输注期间的 BIS。目前,对时间及空间广泛尺度上的动力学及潜在神经机制了解甚少,若能将复杂系统科学中的创新算法与麻醉学领域的理论框架相结合,将有望提高未来临床麻醉深度监测的准确性。

复杂系统理论与围术期神经并发症

老年患者常伴随生理功能减退和多重慢性疾病,大脑难以耐受外科手术应激,使得老年患者更易发生术后认知功能障碍(postoperative cognitive dysfunction, POCD)。目前大多数关于 POCD 的研究集中于探索共同而普遍的发病机制,如神经炎症、氧化应激、突触传递等异常,但其中一个核心问题是为什么只有部分患者发生 POCD。本质上,POCD 的发生是反映患者大脑复杂性的特征之一——韧性降低,因而在外界应激下更易发生认知功能损伤。在系统动力学中,韧性是通过一个系统在受到干扰后收敛或偏离其平衡状态的能力和速度来衡量的。韧性可以被量化为生理参数、表观遗传调节剂和神经生物学标记的多因素决定因素^[15]。神经系统的韧性下降是衰老的普遍现象,机制涉及神经元到神经网络到社会和环境成分的多尺度相互作用的丢失,而教育程度、运动习惯等可以提高韧性,降低老年痴呆症风险^[16]。EEG 减慢和连通性受损与谵妄相关,具体表现为谵妄严重程度及发生率与 Lempel-Ziv 复杂性降低有关。皮层信息减少,EEG 信号的复杂性与谵妄严重程度成比例地减弱^[17]。而 Kim 等^[18]研究表明,谵妄期间 θ 波段的 Lempel-Ziv 复杂性虽然降低,但 α 波段 Lempel-Ziv 复杂性增加,提示复杂系统理论在皮质动力学应用仍存在一定局限性。

在复杂系统视角下 POCD 的发病机制在相互作用网络中存在互相影响和调节(图 1),即 POCD 不是简单的上下游或是单向环路的作用,而是交错纵横的复杂关系。因此,



注:B, POCD 的生物学(内在)因素包括但不限于基因型、基因表达、表观遗传、年龄、认知储备、神经影像学改变等;E, 环境(外在)因素包括但不限于手术创伤、麻醉药物、睡眠剥夺、焦虑、疼痛、低灌注等;B×E, 生物学因素和环境因素的交互。

图 1 复杂系统视角下影响 POCD 的因素

POCD 不再是单机制干预为主的线性策略,而是多途径协同干预的综合方法,从而实现 $1+1>2$ 的涌现效果,创造出普适机体多层次、多尺度的整体性保护。通过复杂系统的内在运作,建立内部更为深刻的因果机制,从而提高机体的韧性并缓冲手术等应激,基于此策略所得到的围术期脑功能保护受益可能远远大于传统的单机制干预策略。因此,推动复杂系统理论为方法论的研究,拓展其局限性,扩大应用范围,对于优化围术期器官功能保护策略大有裨益。

小 结

现实物质世界与人类自身均表现为多层次网络结构,每一层次又呈现出多尺度结构特征,阐释每一层次多尺度之间的关系以及不同层次之间的关联是回答和解决复杂系统相关问题的关键。通过分析疾病、意识、全麻效应与围术期神经并发症的多层次网络结构和动力学演化,对于阐释多层次多尺度的复杂系统调控机制有益,从而为复杂系统理论在围术期中的应用提供新的方法论。

参 考 文 献

- [1] Siegenfeld AF, Yaneer Bar-Yam. An introduction to complex systems science and its applications. Complexity, 2020, 2020: 1-16.
- [2] Manabe S, Wetherald RT. Thermal equilibrium of the atmosphere with a given distribution of relative humidity. J Atmospheric Sci, 1967, 24: 241-259.
- [3] Yu M, Sporns O, Saykin AJ. The human connectome in Alzheimer disease-relationship to biomarkers and genetics. Nat Rev Neurol, 2021, 17(9): 545-563.
- [4] Lipsitz LA, Goldberger AL. Loss of 'complexity' and aging. Potential applications of fractals and chaos theory to senescence. JAMA, 1992, 267(13): 1806-1809.
- [5] Gijzel S, van de Leemput IA, Scheffer M, et al. Dynamical resilience indicators in time series of self-rated health correspond to frailty levels in older adults. J Gerontol A Biol Sci Med Sci, 2017, 72(7): 991-996.
- [6] Achard S, Salvador R, Whitcher B, et al. A resilient, low-frequency, small-world human brain functional network with highly connected association cortical hubs. J Neurosci, 2006, 26(1): 63-72.
- [7] Liang J, Wang SJ, Zhou C. Less is more: wiring-economical modular networks support self-sustained firing-economical neural avalanches for efficient processing. Natl Sci Rev, 2022, 9(3): nwab102.
- [8] Seth AK, Bayne T. Theories of consciousness. Nat Rev Neurosci, 2022, 23(7): 439-452.
- [9] Brown EN, Lydic R, Schiff ND. General anesthesia, sleep, and coma. N Engl J Med, 2010, 363(27): 2638-2650.
- [10] 潘韦彤, 纪木火, 杨建军. 把脉大脑节律, 助力围术期脑健康. 临床麻醉学杂志, 2022, 38(6): 565-568.
- [11] Li S, Chen Y, Ren P, et al. Highly connected and highly variable: a core brain network during resting state supports propofol-induced unconsciousness. Hum Brain Mapp, 2023, 44(2): 841-853.
- [12] Alkire MT, Hudetz AG, Tononi G. Consciousness and anesthesia. Science, 2008, 322(5903): 876-880.
- [13] Liang Y, Song C, Liu M, et al. Cortex-wide dynamics of intrinsic electrical activities: propagating waves and their interactions. J Neurosci, 2021, 41(16): 3665-3678.
- [14] Li D, Fabus MS, Sleigh JW. Brain complexities and anesthesia: their meaning and measurement. Anesthesiology, 2022, 137(3): 290-302.
- [15] Rakesh G, Morey RA, Zannas AS, et al. Resilience as a translational endpoint in the treatment of PTSD. Mol Psychiatry, 2019, 24(9): 1268-1283.
- [16] Aiello Bowles EJ, Crane PK, Walker RL, et al. Cognitive resilience to Alzheimer's disease pathology in the human brain. J Alzheimers Dis, 2019, 68(3): 1071-1083.
- [17] Tanabe S, Parker M, Lennertz R, et al. Reduced electroencephalogram complexity in postoperative delirium. J Gerontol A Biol Sci Med Sci, 2022, 77(3): 502-506.
- [18] Kim H, Lee U, Vlisides PE. Delirium and cortical complexity. J Gerontol A Biol Sci Med Sci, 2022, 77(11): 2219-2220.

(收稿日期:2023-01-04)