

# 全身麻醉对婴幼儿脑功能影响的临床研究现状

孙妮,涂然综述,王寿勇<sup>△</sup>审校(重庆医科大学附属儿童医院麻醉科/儿童发育疾病研究教育部重点实验室/儿科学重庆市重点实验室/  
重庆市儿童发育重大疾病诊治与预防国际科技合作基地,重庆 400014)

[关键词] 麻醉药,全身;大脑;婴幼儿;临床研究

[中图分类号] R614.2

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2016)04-0554-03

传统的观点认为,尽管全身麻醉药对中枢神经系统具有强烈的抑制作用,但是其作用时间短暂,消除快速,因此,不会对中枢神经系统功能造成长时间的不良影响。然而,动物实验证据表明,全身麻醉药作用于未成熟大脑,可以引起神经元大量死亡,阻碍神经细胞间突触联系的形成,并可导致实验动物短期和长期大脑功能的异常<sup>[1-4]</sup>。这些研究结果引出了一个严肃的临床问题:处于大脑快速生长发育期的新生儿或婴幼儿,接受全身麻醉后,其大脑发育和功能形成是否会受到不良影响?由于动物实验的结果并不能简单外推应用于指导临床工作,因此,近年来,相关临床研究逐渐成为热点,本文对有关进展进行综述。

## 1 全身麻醉对婴幼儿大脑发育影响的争议

有研究发现,与自然分娩的儿童相比,全身麻醉剖宫产的儿童 5 岁时学习能力没有差异<sup>[5]</sup>。腹股沟斜疝修补术和幽门环肌切开术是婴幼儿较为常见的手术,有研究对接受这两种手术的患儿进行了研究,以 15 岁时综合测试学习成绩为观察指标,结果发现,与正常对照组儿童比较,2 689 例疝修补和 779 例幽门环肌切开术的患儿,学习成绩并未受到明显影响<sup>[6-7]</sup>。文献<sup>[8-9]</sup>的研究结果也与此一致。这些研究结果似乎表明,在从新生儿至 3 岁时,尽管大脑尚处于生长发育高峰和神经突触形成的关键时期,全身麻醉并不至影响其正常发育和功能形成。但是,文献<sup>[8-9]</sup>在上述同一系列研究中,还发现婴幼儿期接受了 2 次或多次全身麻醉的儿童,远期学习能力却低于未接受麻醉的对照组。DiMaggio 等<sup>[10]</sup>研究发现,与对照组儿童比较,接受 2 次和 3 次麻醉的患儿,其大脑发育和行为异常的相对危险度分别为 2.9 和 4 倍。这些研究结果似乎进一步表明,全身麻醉是否对患儿大脑发育产生不良影响,主要取决于麻醉的次数。

另外,Bartels 等<sup>[11]</sup>对荷兰双胞胎数据库进行了分析,他们首先以单卵双生双胞胎中二者同时具有早期麻醉暴露者为研究对象,结果发现,与无麻醉暴露的正常双胞胎儿童比较,12 岁时其学习成绩和认知功能明显降低。不过,研究者继续对双胞胎中仅其中之一具有麻醉暴露史者进行了进一步分析,结果发现,与他们的同胞相比,早期全身麻醉暴露对患儿学习成绩和认知功能没有明显不良影响。作者认为,这说明遗传背景才是影响儿童大脑发育和学习成绩的决定因素,全身麻醉对此并无显著不良影响。澳大利亚一项研究对 2 868 例婴幼儿进行了回顾性分析(Raine 研究),发现其中有 321 例儿童在 3 岁以内接受了 1 次或多次全身麻醉,通过对比分析该批儿童 10 岁时的健康档案,结果有麻醉史的儿童语言和神经认知功能受到明显影响,其相对危险度为 1.69~2.41。但是,其学习成绩与

对照儿童比较,并无明显差异<sup>[12-13]</sup>。这在一定程度上说明,现有各项临床研究结果之间的一致性,部分原因是由于所选择的检测手段和指标不同所致,以学习成绩作为判断大脑发育是否受到影响,敏感性或许不足。

总的来看,早期全身麻醉暴露,是否影响大脑发育和功能形成,已经逐渐成为社会和专业领域关心的焦点科学问题。但是,现有临床研究还存在一些固有的缺陷:(1)研究结果主要来自借用其他项目的临床回顾性资料分析,所用数据库的原始设计目的并非用于全身麻醉对大脑的影响,资料收集存在缺失或不完整的情况;(2)大脑发育和功能损害的表现形式、评价工具和标准,目前临床上并没有明确的判定标准;(3)这些研究资料收集时间大多始于二、三十年前,当时的麻醉方法、监测手段和指标以及所用麻醉药物与目前临床工作大相径庭,比如,氟烷、氯胺酮等药物现在已基本退出临床使用。此外,以人脑为对象的临床研究,本身存在巨大的伦理困难和挑战,疾病性质、持续时间、状态、治疗转归情况等不可避免会影响大脑发育,社会、家庭、文化、教育、环境等也必将成为影响结果的混杂因素。正是这些原因,导致现有临床研究并未获得高度一致性的研究结果,其对临床实践的指导价值有限,并不支持对目前的临床工作做出实质性改变。在此情况下,经过精心设计和实施,充分考虑消除混杂因素的进一步临床研究显得非常必要和紧迫。

## 2 实施中的大型研究项目

### 2.1 婴幼儿麻醉与神经发育评估项目(pediatric anesthesia and neuro development assessment, PANDA)研究

2007 年 3 月,美国食品和药品监督管理局(FDA)成立了一个专门的咨询委员会,系统的收集和分析了全身麻醉药影响未成熟大脑发育的相关文献和证据。结果认为,虽然尚没有直接证据表明应当对现有的临床麻醉实践做出根本性改变,但全身麻醉药是否对新生儿和婴幼儿大脑造成严重伤害,已经成为迫切需要予以明确的问题<sup>[14-15]</sup>。因此,FDA 与国际麻醉研究会(international anesthesia research society, IARS)共同发起了 PANDA。PANDA 项目为多中心、双向队列设计的临床研究,由来自麻醉学、统计学、流行病学等多学科研究人员共同参与。以在 3 岁前接受了全身麻醉下疝气手术的患儿为研究对象,纳入患儿同胞兄妹为对照,实施前瞻性跟踪随访,在 8~15 岁进行各项中枢神经功能评定。该项目可行性探索和初步研究结果已于 2012 年 10 月公布,通过对首批 28 对患儿回顾和前瞻性分析研究表明,两组患儿的总智商以及语言、动作等功能均未发现明显差异<sup>[16]</sup>。从 2008 年开始,PANDA 项目每 2 年举行 1 次项目论坛,收集和分析相关研究进展,制定下一步研究行动计划。2012 年,项目论坛首次纳入了泌尿外科、普通外科、整形

科和眼科临床专家,对该项目所涉及的研究问题对各自领域的影响进行了充分的沟通和讨论<sup>[17-18]</sup>。2014 年 4 月的第 4 次论坛中,除了继续引入外科专家参与讨论和圆桌会议外,还引入了放射科、神经内科、心脏内科以及重症医学等学科专家,共同探讨了早期手术与麻醉风险之间的平衡,以及应对麻醉风险的可能策略,包括建议采用新技术手段,合理安排临床工作节奏等,尽量缩短患儿的全身麻醉时间。截止 2014 年论坛期间,该项目已经成功招募研究对象 94 对,但最终研究结果还需等待相当长的时间<sup>[19-20]</sup>。

**2.2 全身麻醉与细胞凋亡研究(general anesthesia and apoptosis study,GAS)** GAS 是由澳大利亚皇家儿童医院 Andrew Davidson 教授主持的一项多中心、前瞻性、随机临床试验(<http://www.controlled-trials.com/ISRCTN12437565>)。该项目旨在研究七氟烷吸入麻醉对接受疝气手术的新生儿大脑发育的影响。观察指标包括术后 12 h 内呼吸暂停发生情况,以及 2、5 岁时神经认知功能测定情况。对照组定义为单纯局部阻滞麻醉的患儿(骶管阻滞、蛛网膜下腔阻滞或髂腹下髂腹股沟神经阻滞),试验组定义为七氟烷吸入联合局部阻滞麻醉的患儿。2013 年 1 月,该项研究成功完成了总共 722 例患儿的招募工作,目前正实施为期 5 年的前瞻性追踪研究。虽然 GAS 研究预计最早将于 2015 年中期方可获得初步研究结果,但项目首席研究员 McCann 女士认为,采用七氟烷吸入麻醉的患儿更容易发生低血压、低二氧化碳血症以及呼吸暂停等,这些因素可能影响患儿后期大脑发育,从而对研究结果造成干扰<sup>[21-23]</sup>。

**2.3 梅奥婴幼儿麻醉安全研究(Mayo anesthesia safety in kids study,MASK)** MASK 是由梅奥医学中心(Mayo Clinic)和美国国立毒理学研究中心(national center for toxicological research,NCTR)合作开展的临床研究项目,它利用罗切斯特流行病项目数据库(明尼苏达州),采用大型双向队列研究,探索单次或多次接受全身麻醉的婴幼儿,其远期大脑发育和认知功能是否受到不同程度的影响。该项目从 2013 年 1 月开始招募病例,短短半年时间就获得 70 个病例入组,预计经过 3 年左右的时间,可获得初步研究结果。上述 3 个大型临床研究项目是当前本领域内的典型代表,其研究设计的主要目的就是要探索婴幼儿期全身麻醉暴露后,儿童远期大脑发育和功能形成是否受到不良影响。与以往研究比较,它们采取各种措施尽量消除或平衡了混杂因素对研究结果的可能影响,因而结果更值得期待。但是,这些研究的时间跨度都相当长,在研究期限内,社会发展、科技进步和经济状况变化,自然和人文环境的变迁,都可能成为影响儿童大脑发育和知识积累的重要因素,并可能对测试结果产生影响。而且,即便具有相同或相似的基因背景,在内外环境的共同影响下,个体智力发育成熟的速度、时机和规律也并不完全一致。也就是说,当发现个体智力测试低于对照时,可能无法准确分辨是由于个体发育差异所致,还是麻醉药物暴露所致。

### 3 结 语

总之,全身麻醉对未成熟大脑发育的潜在影响,已经成为社会、家庭和各专业领域共同关注的热点问题,现有研究结果尚无法得出明确的科学结论。在等待进一步的有力证据时,临床实践上平衡考虑外科手术时机与麻醉风险,是当前可以采取的正确措施。

### 参考文献

[1] Zou X,Liu F,Zhang X,et al. Inhalation anesthetic-induced

neuronal damage in the developing rhesus monkey[J]. *Neurotoxicol Teratol*,2011,33(5):592-597.

- [2] Paule MG,Li M,Allen RR,et al. Ketamine anesthesia during the first week of life can cause long-lasting cognitive deficits in rhesus monkeys[J]. *Neurotoxicol Teratol*,2011,33(2):220-230.
- [3] Loepke AW,Soriano SG. An assessment of the effects of general anesthetics on developing brain structure and neurocognitive function[J]. *Anesth Analg*,2008,106(6):1681-1707.
- [4] Jevtovic-Todorovic V,Hartman RE,Izumi Y,et al. Early exposure to common anesthetic agents causes widespread neurodegeneration in the developing rat brain and persistent learning deficits[J]. *J Neurosci*,2003,23(3):876-882.
- [5] Sprung J,Flick RP,Wilder RT,et al. Anesthesia for cesarean delivery and learning disabilities in a population-based birth cohort[J]. *Anesthesiology*,2009,111(2):302-310.
- [6] Hansen TG,Pedersen JK,Henneberg SW,et al. Academic performance in adolescence after inguinal hernia repair in infancy:a nationwide cohort study[J]. *Anesthesiology*,2011,114(5):1076-1085.
- [7] Hansen TG,Pedersen JK,Henneberg SW,et al. Educational outcome in adolescence following pyloric stenosis repair before 3 months of age:a nationwide cohort study[J]. *Paediatr Anaesth*,2013,23(10):883-890.
- [8] Flick RP,Katusic SK,Colligan RC,et al. Cognitive and behavioral outcomes after early exposure to anesthesia and surgery[J]. *Pediatrics*,2011,128(5):e1053-1061.
- [9] Wilder RT,Flick RP,Sprung J,et al. Early exposure to anesthesia and learning disabilities in a population-based birth cohort[J]. *Anesthesiology*,2009,110(4):796-804.
- [10] DiMaggio C,Sun LS,Li G. Early childhood exposure to anesthesia and risk of developmental and behavioral disorders in a sibling birth cohort[J]. *Anesth Analg*,2011,113(5):1143-1151.
- [11] Bartels M,Althoff RR,Boomsma DI. Anesthesia and cognitive performance in children:no evidence for a causal relationship[J]. *Twin Res Hum Genet*,2009,12(3):246-253.
- [12] Ing C,DiMaggio C,Whitehouse A,et al. Long-term differences in language and cognitive function after childhood exposure to anesthesia[J]. *Pediatrics*,2012,130(3):e476-485.
- [13] Ing CH,DiMaggio CJ,Malacova E,et al. Comparative analysis of outcome measures used in examining neurodevelopmental effects of early childhood anesthesia exposure[J]. *Anesthesiology*,2014,120(6):1319-1332.
- [14] Sun LS,Li G,DiMaggio C,et al. Anesthesia and neurodevelopment in children:time for an Answer[J]. *Anesthesiology*,2008,109(5):757-761.
- [15] Mellon RD,Simone AF,Rappaport BA. Use of anesthetic agents in neonates and young children[J]. *Anesth Analg*,2007,104(3):509-520.

- [16] Sun LS, Li G, DiMaggio CJ, et al. Feasibility and pilot study of the Pediatric Anesthesia Neurodevelopment Assessment (PANDA) Project [J]. *J Neurosurg Anesthesiol*, 2012, 24(4):382-388.
- [17] Miller TL, Park R, Sun LS. Report of the Third PANDA Symposium on "Anesthesia and Neurodevelopment in Children" [J]. *J Neurosurg Anesthesiol*, 2012, 24(4):357-361.
- [18] Byrne MW, Ascherman JA, Casale P, et al. Elective procedures and anesthesia in children; pediatric surgeons enter the dialogue on neurotoxicity questions, surgical options, and parental concerns [J]. *J Neurosurg Anesthesiol*, 2012, 24(4):396-400.
- [19] Miller TL, Park R, Sun LS. Report of the Fourth PANDA Symposium on "Anesthesia and Neurodevelopment in Children" [J]. *J Neurosurg Anesthesiol*, 2014, 26(4):344-348.
- [20] Byrne MW, Casale P, Garzon M, et al. Pediatric surgeons and anesthesiologists expand the dialogue on the neurotoxicity question, rationale for early and delayed surgeries, and practice changes while awaiting definitive evidence [J]. *J Neurosurg Anesthesiol*, 2014, 26(4):391-395.
- [21] McCann ME, Schouten AN. Beyond survival; influences of blood pressure, cerebral perfusion and anesthesia on neurodevelopment [J]. *Paediatr Anaesth*, 2014, 24(1):68-73.
- [22] McCann ME, Schouten AN, Dobija N, et al. Infantile postoperative encephalopathy: perioperative factors as a cause for concern [J]. *Pediatrics*, 2014, 133(3):e751-757.
- [23] Rhondali O, Juhel S, Mathews S, et al. Impact of sevoflurane anesthesia on brain oxygenation in children younger than 2 years [J]. *Paediatr Anaesth*, 2014, 24(7):734-740.

(收稿日期:2015-06-23 修回日期:2015-10-07)

• 综述 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2016.04.044

## 热量限制与小肠干细胞的研究进展

张 霜<sup>1,2</sup>, 罗 文<sup>1</sup>综述, 张吉翔<sup>1,2△</sup> 审校

(1. 南昌大学第二附属医院消化内科; 2. 江西省分子医学重点实验室; 江西南昌 330006)

[关键词] 热量限制; 小肠干细胞; Paneth 细胞; 雷帕霉素靶蛋白复合物 1

[中图分类号] R574.5

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2016)04-0556-03

小肠是消化和吸收的主要部位, 其上皮由多种细胞组成, 绒毛部上皮含吸收细胞、杯状细胞和少量的内分泌细胞; 小肠腺除上述细胞外, 还有潘氏细胞和小肠干细胞(intestinal stem cell, ISC)。潘氏细胞是小肠腺的特征性细胞, 常三五成群位于小肠腺底部, 与 ISC 相邻, 并且能够影响 ISC 的增殖和分化, 其分泌防御素、溶菌酶, 对肠道微生物有杀灭作用。ISC 位于小肠腺下半部, 细胞可以不断增殖、分化、向上迁移, 补充在绒毛顶端脱落的吸收细胞和杯状细胞; 也可以分化为潘氏细胞和内分泌细胞。小肠上皮细胞在哺乳动物里面是一类具有自我更新能力的细胞, 而且更新周期很短, 绒毛上皮细胞的更新周期为 3~6 d, 比皮肤和骨髓的更新更快, 所以小肠腺里大多数细胞都能很快地增殖、分化, 从而适应绒毛部上皮短暂的更新周期。有研究发现, 在营养素缺乏的情况下, 肿瘤细胞与正常细胞间存在差异性的调节<sup>[1]</sup>。肿瘤细胞不能对营养缺乏做出相应的反应, 因此会促进其凋亡, 而正常细胞能适应这一改变。更重要的是, 当营养缺乏与化疗相结合后, 正常细胞可以更好的耐受化疗, 而肿瘤细胞却更易凋亡。该项研究说明适时禁食可以减缓肿瘤的生长并且能够增加各类肿瘤细胞对化疗的敏感性。最近, 有新的报道提出 ISC 在营养缺乏时其数量会增加, 同时对化疗敏感的细胞数量会相对减少<sup>[2]</sup>, 说明适时禁食可以降低化疗患者的消化道不良反应, 如恶心、呕吐等。热量限制(caloric restriction, CR)对延缓机体衰老、延长寿命、延缓或预防某些年龄相关性疾病都有着重要的作用。目前有新的研究发现, CR 可以导致具有较强再生能力的 ISC 的数量增

加, 此效应是通过 Paneth 细胞中的雷帕霉素靶蛋白复合物 1 (mechanistic target of rapamycin complex 1, mTORC1) 信号作用的调节来介导的。该文就 CR 与 ISC 的关系进行综述。

### 1 CR

CR 是指在提供生物体充分的营养成分, 确保生物体在不发生营养不良的情况下, 通过减少食物中摄入的脂肪或糖类而减少食物提供的总能量。1935 年美国科学家 Meckay 等<sup>[3]</sup> 在实验中首次发现限制热量的摄入, 维持适量的营养, 大鼠的平均寿命和最大寿命都得以延长, 从此, 科学家们开始着力于 CR 方面的研究。

在眼科学方面, 有研究表明 CR 将有望作为辅助治疗年龄相关性眼症的一种治疗手段。Kawashima 等<sup>[4]</sup> 发现 CR 可以显著提高大鼠的泪水容积和泪水分泌蛋白的容积, 跟对照组相比, CR 组大鼠的泪腺腺泡单位密度也显著增加, 因此, CR 可以减缓年龄相关性的泪腺功能障碍。最近还有关于 CR 或者模拟 CR 预防和治疗一系列年龄相关性眼部疾病的研究进展, 除干眼症外, 还包括白内障和视网膜病变等<sup>[5]</sup>。

在肿瘤学方面, Mizuno 等<sup>[6]</sup> 研究发现间断性的 CR 与二十五碳烯酸联合可抑制乳房肿瘤的生长, CR 组小鼠的血清瘦素和胰岛素样生长因子 1 较正常喂养组低, 在实验小鼠中, CR 与二十五碳烯酸联合组的乳房肿瘤发生率最低(15%)。另外, 在神经系统肿瘤中也有关于 CR 方面的研究, Maroon 等<sup>[7]</sup> 阐述了关于限制热量生酮饮食对于多形性胶质母细胞瘤 (GBM) 的治疗研究进展, 其中 Zuccoli 等<sup>[8]</sup> 报道了一确诊为 GBM 的