

全身麻醉对小儿发育大脑损伤机制与保护阐述

陈丽红

上海市儿童医院 上海 200062

【摘要】在现代手术中，麻醉技术是被广泛运用的现代医学手段，全身麻醉可以降低患者在手术中的痛苦，帮助患者更好的完成治疗。随着全身麻醉的运用，人们对于全身麻醉的认识也逐渐在提高，但是对于全身麻醉是否完全安全一直保持着怀疑的态度。婴幼儿时期接受多次或长时程全身麻醉可能影响小儿大脑发育，从而影响其成年后的学习记忆功能，但其机制尚无统一论。本文对全身麻醉对小儿发育大脑影响的相关证据及近年来较为热门的发生机制和脑保护措施进行整理，以期为全身麻醉诱导发育大脑相关损伤机制的研究及临床治疗提供新的思路。

【关键词】全身麻醉；发育期大脑；神经毒性；认知损伤；脑保护

The Mechanism and Protection of General Anesthesia on Brain Damage in Children's Development

Lihong Chen

Shanghai Children's Hospital Shanghai 200062

Abstract: In modern surgery, anesthesia technology is a widely used modern medical method. General anesthesia can reduce the pain of patients during surgery and help them better complete treatment. With the application of general anesthesia, people's understanding of general anesthesia is gradually increasing, but they have always maintained a skeptical attitude about whether it is completely safe. Receiving multiple or long-term general anesthesia during infancy and young children may affect their brain development, thereby affecting their learning and memory function in adulthood, but the mechanism is not yet fully understood. This article summarizes the relevant evidence of the impact of general anesthesia on the development of the brain in children, as well as the popular mechanisms and brain protection measures in recent years, in order to provide new ideas for the research and clinical treatment of the mechanism of brain damage induced by general anesthesia.

Keywords: General anesthesia; Developmental brain; Neurotoxicity; Cognitive impairment; Brain protection

引言

随着麻醉技术的快速发展，全球每年有数百万的儿童在麻醉下接受外科手术、有创操作或影像学检查，这些患者绝大部分接受全身麻醉（简称全麻）。然而全麻药是否会损害发育期中枢神经系统仍然是近年来备受关注的热点问题。婴幼儿时期接受1h以下的全身麻醉并不会造成日后显著的认知或行为缺陷，而接受多次麻醉手术可能会影响其大脑发育。全身麻醉药物是否对发育大脑产生损伤，可能的影响因素较多。因此，本文通过查阅中外相关文献，针对全麻药物对发育期大脑的损伤机制及相关预防和治疗方法进行综述，这将为研究儿童麻醉性脑损伤的机制和临床问题的解决提供新的思路。

1 全身麻醉的概述

1.1 全身麻醉的药物原理

全身麻醉的简称是全麻，主要通过三种方式对麻醉药物进行处理，来实现患者的全身麻醉效果，具体是肌肉的直接注射、经呼吸道吸入与静脉直接注射。麻醉药物会对患者的神经系统进行一定程度上的抑制，从而造成患者暂时的意识、知觉的消失。全身麻药的具体作用原理是药物对传递神经的突触进行抑制，限制突触间信息的传递，进一步影响神经传导过程，产生麻醉的效果，突触具有较强的可塑性，在抑制作用的影响下，突触会倾向改变自身的

形态与原有的功能。但是由于麻醉药物的特性，麻醉的过程是可逆的，只要患者排除麻醉药品，就会恢复意识。

1.2 全身麻醉的严重并发症

全身麻醉作为临床手术中最重要的工具，麻醉药物本身不会对患者造成直接的影响，但是由于个人身体的差异以及对麻醉药物的过敏程度不同，全身麻醉在特定情况下会产生严重的并发症，是医生需要重点关注的领域。全身麻醉的严重并发症有吸入性肺炎、苏醒延迟、支气管痉挛和高血压、脑血管意外等，不同的并发症主要是由于病人特殊的身体状况而产生，例如苏醒延迟的表现主要出现在高龄患者或者代谢能力弱的患者身上，又如高血压的表现主要是由于患者之前就有高血压病史，在手术过程中由于长期的疼痛、刺激、体液超负荷等所致。所以，对于全身麻醉的使用要非常严格，防止患者出现并发症影响健康的恢复。

2 七氟醚对发育期大脑的损伤

在小儿麻醉中，七氟醚是常用的麻醉药物之一，该麻醉药物具有多重优势，比如麻醉效果显现迅速，患儿苏醒快，对患儿气道刺激较小，但是对患儿大脑会产生损伤。

2.1 七氟醚诱导发育期大脑神经元凋亡

近年来关于七氟醚对发育期大脑神经的损伤的研究，主要集中在七氟醚诱导神经元凋亡方面。关于七氟醚诱导

发育期大脑神经元凋亡的相关机制尚未明确，关于其凋亡类型属于生理性或是病理性仍然不清楚。有学者在研究中发现，PDN5d 至 1 周的大小鼠在进行七氟醚麻醉后，能够在其体内检测到凋亡小体或者凋亡蛋白。七氟醚发挥出阻滞作用的主要机制是促使 GABAA 受体激动和（或）促使 NMDA 受体抑制。七氟醚在产生作用的过程中，可造成 GABAA 受体过度激活，进而抑制中枢神经系统（CNS），最终造成神经元凋亡变性。

2.2 七氟醚诱导改变突触可塑性

突触传递可塑性涉及到的两个过程主要为长时程增强现象以及长时程抑制现象，两者均属于人体在学习记忆活动时，细胞水平产生的生物学基础表现。在何家璇等研究中，吸入 2h2.8% 七氟醚的七氟醚 1 组和吸入 4h2.8% 七氟醚的七氟醚 2 组，5d 内的逃避潜伏期均明显高于空白组，在穿越原平台位置次数、平台所在象限滞留时间方面，七氟醚 2 组 < 七氟醚 1 组 < 空白组。该研究认为七氟醚会对海马神经元突触可塑性产生抑制影响，进而影响到远期的认知功能，并且其产生的影响程度与麻醉时间成正相关。

2.3 七氟醚暴露后脑代谢改变

有学者在研究中指出，七氟醚暴露后导致 Sestrin-2 基因和蛋白的表达随着剂量的上升而增加，导致 siRNA 呈现为沉默状态，促使细胞内的 ROS 水平上升，SOD 活性下降，敲除 M17 细胞中的 Sestrin-2 基因后细胞凋亡数量，Bcl-2 蛋白以及 caspase-3 的水平明显上升，促使 Bax 蛋白水平上升，研究提出，七氟醚在麻醉诱导过程中对神经元凋亡产生的作用与线粒体通路的调节具有密切关联，并且 estrinr2 基因在该过程中发挥了作用。另外有学者发现七氟醚麻醉能够促进幼儿期大鼠皮质酮水平的上升，促使其在成年后的应激反应中会产生相对更多的皮质酮。认为七氟醚麻醉对远期认知行为产生的影响与该麻醉药物促进皮质酮水平提升有密切关联。

3 全身麻醉对大脑记忆功能的影响

记忆是人类大脑功能的主要组成，是人类认知活动的前提，从资料二可得出：在手术过程中对患者进行的全身麻醉可消除患者的痛感及对术中事件的清晰记忆，使人意识模糊。在术后 12h 内，人的意识能力已退化成中度认识功能障碍，这一影响在术后 72h 后才逐渐恢复。通过研究发现，人类的记忆主要来自外显记忆和内隐记忆。外显记忆主要依靠边缘系统作用，内隐记忆则以基底神经节为主，全麻过程主要是对外显记忆的干扰。现已证实人类从诞生到死亡能够不断学习和记忆的关键就是可塑性突触对信息的传递和储存功能，突触的可塑性就是记忆过程中突触的某些形态和功能的可塑性改变。如在短期记忆过程中，就是神经基础的一种电流性变化，正在工作的神经元以电流形式的变化将信息储存下来。而长期的记忆则先要将外界的信息换成电流信号，再利用生物化学的变化来接受信号并形成新的神经营回路。研究证明，记忆储存的媒介是核酸分子，也就是说记忆需要合成新的蛋白质分子，而全身麻醉会抑制蛋白质的合成导致神经细胞活动的停止，因此会对人的记忆产生影响。临床实践也证实了手术中麻醉药物的浓度对患者的记忆、认知、学习等脑部功能会有一定的影响。

4 全身麻醉对人脑意识的影响

一部分人认为：人类的意识状态是由中枢神经系统中特定的神经结构维持的，意识消失的关键在于药物对这些部位的作用。另一部分人认为：人类意识状态与整个中枢神经系统信号的传递、整合活动有关，意识的消失是药物对这种整合活动的抑制和阻断造成的。将病患的苏醒时间定为能听从指令做握手、闭眼等动作并能正确陈述自己的姓名、年龄等的时间点。可见全身麻醉对人脑意识的影响。通过资料研究可得出：①大多数常用麻醉药物都是通过作用中枢神经系统中特定的神经结构，抑制或阻断其功能而造成大脑意识的消失。②麻醉药物对中枢作用通路是有所区别的，静脉注射麻醉药物主要作用于相关神经元的活动，而吸入性麻醉药物的作用则比较复杂。③麻醉药物对神经元活动的抑制过程中会导致人记忆、意识等脑功能“瘫痪”，同时表现出中枢神经抑制对麻醉药物的依赖性和结构特异性。总之，全身麻醉会对人类大脑意识造成影响，长时间或反复的全身麻醉会造成他们的认知功能障碍。

5 脑保护措施

5.1 维生素 K2

在人体中，维生素 K2 主要用于治疗维生素 K 缺乏引起的出血。近来，相关文献证明，维生素 K2 相关激酶可在大脑中高表达，并可通过 P38MAP 激酶途径保护神经元，同时，维生素 K2 在神经元分化中也起到决定作用。

5.2 辅酶 Q10

辅酶 Q10 是一种内源性脂溶性抗氧化剂，主要存在于线粒体膜上。作为一种线粒体能量储存剂，具有能量转换、抗炎、抗氧化和神经保护作用 [25]。Yang 等 [17] 通过体内体外研究显示，辅酶 Q10 可以通过改善大脑氧化应激反应，抑制海马神经元 ApoE 及磷酸化 Tau 蛋白表达，从而减轻七氟烷多次麻醉所致幼年小鼠（P6）远期认知功能损伤。

5.3 丰富环境（enriched environment, EE）

EE 是一种生活条件，通过提供结构化和刺激性的环境，促进感官、认知和行为能力的提高。指出它对改善脑损伤小鼠模型的认知功能和修复脑损伤具有重要作用 [26]。Ji 等 [27] 研究证实，将小鼠从出生后第 8 天到第 90 天，2h/d 放到 EE，可以明显降低 3% 七氟烷多次麻醉所造成的远期认知功能损伤，其机制可能与减少神经元凋亡有关。

5.4 围手术期管理

(1) 血压。6 个月以下婴儿的平均动脉压 (mean arterial pressure, MAP) 最大允许下降率为 20%，而大龄婴儿和儿童为 40%。另一项研究发现，接受相同麻醉的 6 个月以下婴儿中，当 $MAP < 35\text{mmHg}$ ($1\text{mmHg} = 0.133\text{kPa}$) 时，脑血流量和脑氧合都减少。围手术期对于 6 个月以下的婴儿，应保持 $MAP \geq 35\text{mmHg}$ ；大龄婴儿和儿童的 MAP 最大下降率则不应超过 40%。(2) 血糖。由于新生儿的能量需求每体重比成人高 6 倍，因此可能有术中低血糖的风险。长期轻度（血糖水平 $47 \sim 70\text{mg/dl}$ ）到中度（血糖水平 $35 \sim 47\text{mg/dl}$ ）低血糖与长期神经认知有关。在 5d 或更长时间内血糖水平 $< 47\text{mg/dl}$ 的婴儿脑瘫发病率是正常婴儿的 3.5 倍。围手术期婴幼儿血糖保持 $\geq 70\text{mg/dl}$ 。(3) 体温。一项研究发现，将室温提高到 29.4°C ，使用加温装置，可

将婴儿抵达新生儿重症监护病房时发生体温过低的风险降低近4倍。另一项试验中患有缺氧缺血性脑病的足月新生儿在体温过高下的神经认知结果比体温正常的婴儿差。围手术期适当的体温管理有助于减轻全身麻醉造成的发育期大脑损伤。

5.5 麻醉前的心理护理

执行全身麻醉前，由医护人员组织开展必要的心理护理工作。在手术前一天，主治医师、护理人员和麻醉师要分别与患儿沟通，全面了解患儿的生理状况、心理状况以及病变状况。在沟通交流的过程中，医护人员要给予其充足的耐心，语气柔和，消除患儿紧张、焦虑与恐惧的情绪。针对年龄较小的患儿，可以采取逗笑、拥抱、拍打等方式；针对年龄较大的患儿，则医护人员要与患儿保持亲密的沟通交流，拉近情感距离，赢得患儿的信任。再者，注重患儿的保暖工作，预防患儿因体表温度骤降诱发呼吸道感染；接受前身麻醉前，要提醒患儿监护人严格按照主治医师提供的餐谱就餐，以防过敏现象。在手术麻醉过程中，患儿的身体是完全暴露的，而这也会导致患儿体表温度骤降。为此，医护人员要提前30~60分钟，调整手术室温湿度。同时，准备麻醉所需的医疗器械，如吸引器、吸痰管、氧气面罩及气管插管等。在执行麻醉前，预先对患儿进行基本检查，确保其各项生命体征满足手术要求。不仅如此，医护人员还要做好麻醉前的给药工作，并明确手术部位，保证手术的正常进行。

5.6 麻醉后的护理配合

在手术结束后，将患儿暂送麻醉监护室，由专业人员看护。在患儿逐渐恢复意识后，可能会焦躁不安。为此，护理人员要防止患儿肢体动作移动导管位置，进而造成意

外事故。同时，注意监测室内的温度，避免患儿继发性感染。在患儿完全苏醒后，转入普通病房，由主治医师向监护人介绍术后康复期的饮食情况、用药情况及其他注意事项。

6 结束语

3岁以下的婴幼儿多次或长时程暴露于全身麻醉可能造成其发育大脑的神经损伤，并影响其日后的学习认知能力，探讨麻醉剂对发育期脑损伤的可能机制，寻找可能的脑保护措施，具有重要的科学意义和临床价值。通过对全身麻醉药物神经毒性的深入研究与探索，为预防和治疗麻醉药致发育大脑的相关认知损伤提供新的思路，为临幊上问题的解决提供新的靶点，具有重要的社会价值。

参考文献：

- [1] 姚雪芹,蒙臣,钟政,王思露,王贤裕,李清.全身麻醉药对发育期大脑神经功能影响的临幊研究进展[J].东南大学学报(医学版),2018,37(03):501-505.
- [2] 徐伟,白莉,毕育学.右美托咪定在心脏瓣膜置换手术麻醉过程对于大脑的保护作用的观察与分析[J].世界最新医学信息文摘,2016,16(89):119-120.
- [3] 刘清海,吴洁,冯坤鹏,王天龙,陈剑,吉训明.急性大脑中动脉闭塞超选择动脉溶栓和机械取栓的麻醉管理1例报告[J].北京医学,2016,38(06):625-626.
- [4] 梁园园,郑宏.麻醉对先天性心脏病修复术患儿大脑发育影响的研究进展[J].临床麻醉学杂志,2013,29(07):721-722.
- [5] 李乐春,余振海,李传勇,王忠.小儿大脑瘫痪高选择性脊神经后根切断术的麻醉处理[J].临床麻醉学杂志,1998(06):10.