

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2018.14.044

全麻药物对神经发育影响的争鸣*

齐鑫 梁丽荣 芦睿 刘冰 张惠[△](军事口腔医学国家重点实验室, 国家口腔疾病临床医学研究中心, 陕西省口腔生物工程技术研究中心,
第四军医大学口腔医院麻醉科 陕西 西安 710032)

摘要: 每年有大量的婴幼儿在全身麻醉下接受各种检查和治疗, 麻醉药物的安全问题也成为人们日益关注的问题, 全麻药物作用于发育期大脑是否会产生持续性不可逆损伤这一问题, 被学者所担忧。虽然动物研究提示了全麻药物具有神经毒性, 但临床研究结论并不一致, 需要有更多的研究予以探索, 并通过合理的用药手段、保护手段, 将麻醉药品的副作用降低到最低。本文从基础研究和临床研究方面, 简述了当前全身麻醉药对神经发育影响的研究现状, 介绍了现有研究的成果和局限性。分析了全麻药物神经毒性可能存在的时间依赖性和剂量依赖性。目前更多的研究趋向于单次、相对短时间的麻醉下手术对神经发育影响很小, 未来期待更多的研究予以探索全麻药物神经毒性作用, 特别是大剂量重复麻醉暴露对发育期神经的生长影响, 从而更好地指导临床治疗。

关键词: 全身麻醉; 神经发育; 神经毒性

中图分类号: R614.2; Q42 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-6273(2018)14-2797-04

The Debate about the Effects of General Anesthesia on Neurodevelopment*

QI Xin, LIANG Li-rong, LU Rui, LIU Bing, ZHANG Hui[△]

(State Key Laboratory of Military Stomatology & National Clinical Research Center for Oral Diseases, Shannxi Engineering Research Center for Dental Materials and Advanced Manufacture, and Department of Anesthesiology, School of Stomatology, The Fourth Military Medical University, Xi'an, Shaanxi, 710032, China)

ABSTRACT: General anesthetics are widely used in millions of neonates and infants for operations and medical examination every year. The safety of anesthetic has also become a growing concern. Although animal studies show the anesthetic neurotoxicity, it is confusing that the current clinical researches are not consistent. More studies are needed to investigate the anesthetic neurotoxicity and minimize the side effect of anesthetic. This article describes the advantages and limitations of animal and clinical researches on anesthetic neurotoxicity in recent years, shows the time-dependence and dose-dependence of anesthetic neurotoxicity. Evidence in recent studies suggesting that single, relatively brief exposures to surgical procedures requiring general anesthesia are not associated with detectable deficits in neurodevelopment. It is essential that more studies are needed to investigate the association between anesthesia and neurodevelopment, especially the multiple expose, and to guide the practice.

Key words: General anesthesia; Neurodevelopment; Neurotoxicity

Chinese Library Classification(CLC): R614.2; Q42 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2018)14-2797-04

前言

随着医学技术的不断发展, 临床中对于全身麻醉的应用也更加广泛, 越来越多的幼儿、新生儿由于接受必要的诊断性检查、手术等需要进行全身麻醉。根据美国全国住院患者样本数据(Nationwide Inpatient Sample)显示, 大约每年有 600 万儿童接受麻醉暴露, 其中有四分之一的患儿年龄介于 0-1 岁^[1]。在我国, 由于人口基数巨大, 每年接受麻醉操作的儿童数量更为庞大。由于麻醉数量和麻醉需求的逐年增加, 关于麻醉药物对神经发育潜在不良影响的担忧也与日俱增。现有的一些研究已对这一热点问题进行了探索, 基础研究提示全麻药物可能存在神

经毒性作用。本文对已有的研究进行综述, 但目前研究的结论证据尚不充足, 特别是临床上对于使用全麻药物否影响婴幼儿智力发育与认知尚有争议。期待更多设计更加严谨的研究为我们精确地揭示全麻药物神经毒性。

1 全麻药物神经毒性的早期研究

临床上常用的麻醉药物主要可以分为有两种: 天冬氨酸(N-methyl-D-aspartate, NMDA)受体拮抗剂(氯胺酮, 笑气等), 以及 γ -氨基丁酸(Gamma Amino Butyric Acid, GABA)受体激动剂(咪达唑仑, 丙泊酚, 七氟烷等)。动物模型上的研究已经证实, 这两类常用的麻醉药品均具有一定的神经毒性作用, 大剂

* 基金项目: 国家自然科学基金项目(81371265); 陕西省科技统筹创新工程计划项目(2014KTCL03-05)

作者简介: 齐鑫(1988-), 硕士研究生, 主要研究方向: 全麻药物神经毒性, E-mail: qixin-166@163.com

[△] 通讯作者: 张惠(1967-), 博士生导师, 教授, 主要研究方向: 全麻药物神经毒性, E-mail: zhanghui@fmmu@163.com, 电话: 029-84776115

(收稿日期: 2018-02-23 接受日期: 2018-03-18)

量使用会导致神经细胞的凋亡^[2]。1999年 Ikonomidou 等^[2]在 Science 上发表的动物研究结果显示,给与出生7天的大鼠复合使用 GABA 受体激动剂(咪达唑仑,异氟醚),以及 NMDA 受体拮抗剂(笑气)后,动物出现了广泛的神经元凋亡。

随后,一系列的其他动物研究都证实麻醉药物可以诱发神经元的凋亡,这些研究涵盖了临床中常用到的各种麻醉药物,包括苯二氮卓类、笑气、氟烷、丙泊酚、氯胺酮等^[3-5]。尽管正常的神经发育过程也都伴随着神经元的凋亡,但实验动物的神经元凋亡表现的更为剧烈,并在动物成年后引发了相应的持续性损伤^[5]。

除诱发神经元凋亡之外,动物在经过麻醉暴露后还表现出了一系列其他的神经发育变化,包括影响突触的发生和可塑性^[6],影响星形胶质细胞^[7],影响神经营养因子等^[8]。这些改变都直接或间接影响了神经的发育过程。

研究者们还观察了神经元凋亡后动物行为学以及功能的改变,特别是在学习记忆方面的改变。有研究发现,接受麻醉暴露处理的实验动物表现出了短期或者长期的学习记忆功能的损伤^[9]。但也有部分研究发现神经元的凋亡与行为学的改变并没有相关性^[10]。值得注意的是在对于非人灵长类动物(如恒河猴)的研究中,也发现了认知能力的下降^[11]。若给予出生后30个月内的恒河猴重复七氟烷麻醉暴露,成年后动物会出现视觉记忆方面的神经功能损伤^[12]。

在高等动物研究中的发现更增加了学者们对于麻醉药物应用于人类产生神经毒性的担忧。在梅奥医学中心对超过5000名幼儿时接受麻醉暴露的人群进行的一项回顾性研究表明,4岁之前单次麻醉暴露不能增加儿童学习功能障碍的风险,但2次及2次以上的重复麻醉暴露会显著增加儿童学习功能障碍的风险^[13]。同时也有研究发现,婴幼儿时期接受全身麻醉小手术治疗的患儿,12岁时诊断为学习障碍的几率比没有接受过麻醉的同龄儿童高4.5倍^[14]。而梅奥医学中心的一项研究有着不同发现,该研究旨在观察不同分娩方式对新生儿语言能力以及数学能力的影响。研究表明,接受全麻剖宫产的新生儿,其神经发育与对照组相比并无明显差异^[15,16]。

2 全麻药物神经毒性的特点

鉴于已有的研究,美国食品药品监督管理局(US Food and Drug Administration, FDA)在2016年12月发出了关于全麻药物的用药安全提示:妊娠第3期至出生后3岁之间,多次长时间麻醉暴露可能影响儿童的神经发育^[17]。该警告基于的结论大多为动物研究,主要强调了全麻药物神经毒性的几个可能的特点。

2.1 全麻药物神经毒性的剂量依赖性

离体研究发现,异氟醚对神经再生的抑制作用与剂量相关,0.7%的异氟醚不影响神经的再生能力,但随着浓度的升高,1.4%和2.8%的异氟醚可以使神经祖细胞的再生减少20-30%^[18]。

活体动物研究也有着类似的发现,麻醉暴露后大鼠的学习记忆能力下降的程度与麻醉暴露剂量有着密切关系。随着麻醉暴露时长、次数、浓度的增加,大鼠的学习记忆能力显著下降^[19,20]。

但在临床研究中,关于全麻药物神经毒性的剂量依赖性结论却并不完全统一。

对5000余明幼儿的回顾性队列研究表明,单次全麻暴露不能增加儿童学习功能障碍的风险^[13]。另一项对3岁之前接受

腹股沟疝修复手术的患儿进行的回顾性队列研究也表明,单次全麻暴露并不能影响儿童15岁时综合测试学习能力,患儿的学习成绩与对照组相比无明显差别^[21]。而有研究却有着不同的发现通过对2868名儿童的出生队列的回顾性研究表明,单次暴露全身麻醉后,10岁时儿童的语言认知功能较对照组评分显著下降^[22]。

对于重复麻醉暴露,有研究发现,与未接受麻醉手术儿童比较,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^[13]。但另一项关于18,056名小儿的回顾性研究中,通过对4岁之前接受麻醉暴露的幼儿进行分析,发现多次全麻暴露后,小儿5-6岁时认知功能评估较单次麻醉暴露组,并无显著变化^[23]。

2.2 全麻药物神经毒性的时间依赖性

发育早期的大脑突触发生活跃,来自新分化神经元的树突逐渐生长形成新的突触连接,以维持神经网络正常的信息处理。研究发现麻醉药物对于神经发育影响的效应,在动物神经突触发育高峰期(啮齿类动物出生后7天,非人灵长类动物怀孕末期到新生阶段)最为显著^[5,24]。

人类神经发育有着不同于其他动物的自身特点,胎儿期神经系统的发育先于其他系统,出生时脑重量约为成人的四分之一,六个月时重量约为成人的一半,4岁时脑重量近似等于成人。出生时婴儿神经细胞数量已与成人接近,区别是其树突与轴突少而短。出生后脑重量的增加主要是由于神经细胞体积增大和树突增多、延长。目前认为人类脑神经突触发育的高峰期在妊娠第三阶段至出生后的2年左右^[25]。因而学者们猜测这段时间内进行麻醉暴露,会影响幼儿的神经发育。

但临床发现与猜测并不完全一致。Sprung 等^[26]在对5357名小儿的回顾性研究中发现,2岁之前接受麻醉暴露,更容易引发神经损伤,增加19岁以后患有行为异常(注意力不集中、多动症)的风险。而另一项关于全麻后小儿神经发育的研究却有不同发现,2岁之前麻醉暴露并不能影响小儿的认知发育评分,同时该作者发现,2-4岁之间进行全麻暴露,会显著影响小儿的认知发育评分^[23]。

3 基础研究向临床的转化

通过以上研究的总结不难发现,目前关于全麻药物神经毒性的基础研究结论较为一致,但基础研究的结论并不能简单的推广至临床。基础与临床研究目前的发现不能完全统一,面对FDA的警告,更多学者也持更加谨慎的态度。美国麻醉医师协会(ASA)对FDA的警告发出了不同声音,认为目前全麻药物对孩子的认知和行为影响仍是未知数。造成目前研究结论不一致的原因有很多:

在基础研究中,1)动物模型中的药物剂量、暴露时间等因素与临床常见条件缺乏可比性。动物研究为了探索全麻药物的毒性,往往进行远高于临床需要的重复、大剂量、长时间药物暴露;2)动物研究缺乏手术应激,动物的麻醉过程也相对简单,不能完全模拟临床上人类全身麻醉的过程;3)人类大脑的构造及发育过程远比动物复杂,两者在神经发育上存在巨大差别。

在临床研究中,1)回顾性队列研究为主,难以完整追溯历史资料,容易造成统计结果的偏差;2)部分研究资料年代久远,

所使用的麻醉药物以及麻醉方法与如今临床应用已大不相同;3)研究对象的基础疾病、手术操作、基线数据并不完全一致,无法完全排除手术刺激等因素对认知发育的影响;4)评价体系差别较大,由于人类认知发育的复杂性,很难客观评价其发展水平,目前也缺乏全球公认的评估体系,评价指标的差异很可能带来评估结果的差异。

4 近期的临床研究

鉴于以上研究的这些缺陷,学者们倾向于多中心、大样本、前瞻性等更为严谨的设计方式,以及更严谨的心理发育评估手段,对这一问题进行探索。

以下分别阐述和分析几项近期的代表性研究,以及这些研究的成果和局限性:

4.1 婴幼儿麻醉与神经发育评估项目研究

婴幼儿麻醉与神经发育评估项目研究(Pediatric Anesthesia and Neurodevelopment Assessment, PANDA)是一个以兄弟姐妹为研究对象的双向多中心队列研究^[27],选取 ASA I-II 级、出生 36 个月内在单次全身麻醉下行腹股沟疝修补的儿童,并在 8-15 岁评估其语言能力、注意力、智力、记忆能力、思维推理能力、运动和行为能力,以分析手术麻醉与认知功能之间的关系。该研究的初步结论于 2016 年发表在 JAMA。研究结果表明,在对 105 对接受全麻幼儿和未接受全麻幼儿的比较中,没有发现智力发育具有显著的统计学差异,在学习能力、语言能力、运动能力、注意力、执行能力上,两组人员无明显差异。两组人员仅在由家长填写的儿童行为学量表评估中有差异。该研究机构后续将开展重复麻醉暴露的与认知发育的相关研究。

该研究作为双向研究,前瞻性的收集神经发育评估资料,并采用多中心的方式,设计严谨,一定程度上较弥补了之前研究的不足,其结论是全麻药物神经毒性研究的有力证据,对于临床有着很重要的指导作用。

但该研究仍有一定局限性:1)该研究纳入的人群中 90% 为男性儿童,性别比例失衡,难以对其中的性别因素加以分析;2)腹股沟疝修复术为短小手术,纳入研究的对象接受的药物暴露剂量和暴露时长均较短,无法确定大剂量下是否会产生药物的神经毒性作用;3)作为对照的 105 名幼儿并不是完全的空白人群。虽然该人群在 36 个月之前都未经历过麻醉暴露因素,但其中有 22% 的研究对象在 3 岁之后由于需要进行了全麻暴露,无法排除这部分因素对研究结果产生的影响;4)受试人群可能出现招募偏倚,受试人群平均 IQ 为 111,高于总人群的均值 (100 ± 15)。

4.2 全身麻醉与清醒区域麻醉的比较研究

全身麻醉与清醒区域麻醉的比较研究(The General Anesthesia compared to Spinal Anesthesia, GAS)是由澳大利亚皇家儿童医院主持的一项多中心、前瞻性、随机临床研究^[28],该研究也是目前唯一的随随机对照研究(RCT)。研究选取了 722 名需要行腹股沟疝修复术的幼儿,其 post-conceptual age(孕周+周龄)均小于 60 周,纳入研究的对象随机地接受全麻下手术和局麻下手术,术后随访,分别于 2 岁、5 岁两个阶段评估幼儿的神经发育情况。该评估选择贝利量表(Bayley Scales)和儿童发育量表(Toddler Development III)作为评估标准。该评估标准具有

良好的评价鉴别能力,被作为幼儿发育评估的金标准使用。该研究的初步研究结论(2 岁评估)已经完成,研究表明,在认知发育水平,两组研究对象评分无统计学差异(98.6 ± 14.2 (局麻组) vs 98.2 ± 14.7 (全麻组))。

该研究作为唯一的 RCT 研究,采用了临床研究的最佳设计方式,可以更好的排除了社会背景、基线等其他混杂因素的干扰,结论更加可靠。

该研究也依然存在以下几点欠缺:1)选择以腹股沟疝修复术为基础疾病,同 PANDA 研究相同,由于疾病的特点,存在纳入人群性别比例失调的现象;2)所选择的人群 Post-conceptual Age 小于 60 周,大部分为早产儿,早产人群往往又伴随有低体重等其他先天疾病,因而所选人群不能很好代表正常人群。3)同 PANDA 研究相同,纳入研究对象的药物暴露剂量小,无法确定大剂量下的药物毒性作用。

4.3 基于加拿大人口数据研究

该研究以 Ontario 和 Manitoba 两个地区的人群为研究对象^[23,29],利用早期发育评估工具(Early Development Instrument, EDI)作为评估指标,评估受试者的情绪健康发育、知识水平、交流技巧、语言认知水平、以及生理健康五个方面的水平,这些指标能够较好反应幼和预测儿的发育发展^[30]。

在 Ontario 地区人群的研究中^[29],从 188557 名备选对象中选择出了 28366 名研究对象,所有研究对象均在 5-6 岁之前进行过全麻手术,其中有 20% 的人群接受了多次全麻。选择相关基线数据 2:1 匹配的空白人群作为对比。以 EDI 评分位于总人群末位 10% 为指标,评估全身麻醉对于小儿发育的影响。所有麻醉暴露人群 EDI 评分低下的效应值 $OR=1.05$ (95% CI, 1.01 to 1.08)。进一步分析首次麻醉暴露的时间,两组麻醉暴露人群(<2 岁组,以及 >2 岁组)的 EDI 评分低下的 OR 值分别为 1.04 和 1.06。仅在统计学上有微弱的影响,并不能代表临床实际意义。

在 Manitoba 地区人群的研究中^[23],研究者筛选出 4470 名在 4 岁前接受麻醉手术的儿童作为研究对象,其中有 14% 经历多次麻醉手术暴露,选择 1:3 相关基线数据配比的空白人群作为对比,以 EDI 评分作为评估指标。研究表明,单次麻醉以及多次麻醉均微弱降低 EDI 的评分(均值(95% CI), 0.87 (1.1-0.6), 1.2 (1.8-0.6))。进一步分析首次麻醉暴露时间与 EDI 评分,发现只有首次暴露为大年龄段的麻醉暴露组 EDI 的评分有下降。

基于加拿大人口数据的研究是目前纳入人数最多的研究,庞大的病历数量增加了该研究的结论力度,为相关研究提供了可能的结论以及今后的研究方向。

同样,该案件也有以下几点缺陷:1)回顾性研究,详细麻醉手术记录无详细信息;2)病历的年度跨度较大,麻醉方式跨度也较大;3)手术种类和基础疾病繁杂,无法详细分类,无法排除手术和疾病对于神经发育的潜在影响。

以上为近年的代表性临床研究。综合这些研究,虽然并无充分的直接证据,但大多数研究更倾向于"单次、短时间、小剂量的全身麻醉暴露对幼儿的神经发育无影响,或影响极其微弱"。大剂量的重复暴露是否有影响尚未可知,麻醉药物对人脑影响的"时间窗"也依然无法确定。

面对临床研究结论的不一致,FDA 在全麻用药安全警告的修正中也强调,当面对急诊等必须使用麻醉手段达成治疗目的时,应坚持麻醉药物的使用,切不可因噎废食。

5 小结与展望

全身麻醉药物是否会导致神经毒性作用,从而响幼儿神经发育,这是一个极具挑战也亟待解决的问题,目前尚无定论。尽管存在很多疑问,但麻醉的应用依然是解决很多临床实际需求的必要手段,FDA 的提示也要求临床工作中应充分权衡全麻应用的利弊,尽可能缩短麻醉手术的时间,减少婴幼儿期不必要的手术麻醉。更多的基础研究期待从机制方面阐明全麻药物神经毒性机理,同时也需要有更多严谨的临床研究设计,搜集更多临床数据,进一步揭示全麻药物在临床应用中的结论,并通过合理的用药手段、保护手段,将麻醉药品的副作用降低到最低。

参考文献(References)

- [1] DeFrances C J, Cullen K A, Kozak L J. National Hospital Discharge Survey: 2005 annual summary with detailed diagnosis and procedure data[J]. Vital Health Stat, 2007, 13(165): 1-209
- [2] Ikonomidou C, Bosch F, Miksa M, et al. Blockade of NMDA receptors and apoptotic neurodegeneration in the developing brain [J]. Science, 1999, 283(5398): 70-74
- [3] Davidson A. The effect of anaesthesia on the infant brain [J]. Early Hum Dev, 2016, 102: 37-40
- [4] Chung W, Ryu M J, Heo J Y, et al. Sevoflurane Exposure during the Critical Period Affects Synaptic Transmission and Mitochondrial Respiration but Not Long-term Behavior in Mice [J]. Anesthesiology, 2017, 126(2): 288-299
- [5] Jevtovic-Todorovic V, Hartman R E, 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
- [6] 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 [J]. Anesthesiology, 2011, 115(2): 282-293
- [7] Lunardi N, Hucklenbruch C, Latham J R, et al. Isoflurane impairs immature astroglia development in vitro: the role of actin cytoskeleton [J]. J Neuropathol Exp Neurol, 2011, 70(4): 281-291
- [8] Head B P, Patel H H, Niesman I R, et al. Inhibition of p75 neurotrophin receptor attenuates isoflurane-mediated neuronal apoptosis in the neonatal central nervous system [J]. Anesthesiology, 2009, 110(4): 813-825
- [9] Paule M G, Li M, Allen R R, 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
- [10] Shih J, May L D, Gonzalez H E, et al. Delayed environmental enrichment reverses sevoflurane-induced memory impairment in rats [J]. Anesthesiology, 2012, 116(3): 586-602
- [11] Paule M G, Li M, Allen R R, 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
- [12] Alvarado M C, Murphy K L, Baxter M G. Visual recognition memory is impaired in rhesus monkeys repeatedly exposed to sevoflurane in infancy[J]. Br J Anaesth, 2017, 119(3): 517-523
- [13] Wilder R T, Flick R P, Sprung J, et al. Early exposure to anesthesia and learning disabilities in a population-based birth cohort [J]. Anesthesiology, 2009, 110(4): 796-804
- [14] Bong C L, Allen J C, Kim J T. The effects of exposure to general anesthesia in infancy on academic performance at age 12 [J]. Anesth Analg, 2013, 117(6): 1419-1428
- [15] Sprung J, Flick R P, Wilder R T, et al. Anesthesia for cesarean delivery and learning disabilities in a population-based birth cohort [J]. Anesthesiology, 2009, 111(2): 302-310
- [16] Flick R P, Lee K, Hofer R E, et al. Neuraxial labor analgesia for vaginal delivery and its effects on childhood learning disabilities [J]. Anesth Analg, 2011, 112(6): 1424-1431
- [17] Safety Alerts for Human Medical Products > General Anesthetic and Sedation Drugs: Drug Safety Communication - New Warnings for Young Children and Pregnant Women [EB/OL]. [2018/2/5]. [https://www.fda.gov/Safety/MedWatch/Safety Information/SafetyAlertsfor Human Medical Products/ucm533195.htm](https://www.fda.gov/Safety/MedWatch/Safety%20Information/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm533195.htm).
- [18] Culley D J, Boyd J D, Palanisamy A, et al. Isoflurane decreases self-renewal capacity of rat cultured neural stem cells[J]. Anesthesiology, 2011, 115(4): 754-763
- [19] Mellon R D, Simone A F, Rappaport B A. Use of anesthetic agents in neonates and young children[J]. Anesth Analg, 2007, 104(3): 509-520
- [20] Yon J H, Carter L B, Reiter R J, et al. Melatonin reduces the severity of anesthesia-induced apoptotic neurodegeneration in the developing rat brain[J]. Neurobiol Dis, 2006, 21(3): 522-530
- [21] Hansen T G, Pedersen J K, Henneberg S W, et al. Academic performance in adolescence after inguinal hernia repair in infancy: a nationwide cohort study[J]. Anesthesiology, 2011, 114(5): 1076-1085
- [22] 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-e485
- [23] Graham M R, Brownell M, Chateau D G, et al. Neurodevelopmental Assessment in Kindergarten in Children Exposed to General Anesthesia before the Age of 4 Years: A Retrospective Matched Cohort Study [J]. Anesthesiology, 2016, 125(4): 667-677
- [24] Stratmann G, Sall J W, May L D, et al. Isoflurane differentially affects neurogenesis and long-term neurocognitive function in 60-day-old and 7-day-old rats[J]. Anesthesiology, 2009, 110(4): 834-848
- [25] Dobbing J, Sands J. Comparative aspects of the brain growth spurt[J]. Early Hum Dev, 1979, 3(1): 79-83
- [26] Sprung J, Flick R P, Katusic S K, et al. Attention-deficit/hyperactivity disorder after early exposure to procedures requiring general anesthesia[J]. Mayo Clin Proc, 2012, 87(2): 120-129
- [27] Sun L S, Li G, Miller T L, et al. Association Between a Single General Anesthesia Exposure Before Age 36 Months and Neurocognitive Outcomes in Later Childhood[J]. JAMA, 2016, 315(21): 2312-2320
- [28] Davidson A J, Disma N, de Graaff J C, 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[J]. The Lancet, 2016, 387(10015): 239-250
- [29] O'Leary J D, Janus M, Duku E, et al. A Population-based Study Evaluating the Association between Surgery in Early Life and Child Development at Primary School Entry[J]. Anesthesiology, 2016, 125(2): 272-279
- [30] Smithers L G, Gialamas A, Scheil W, et al. Anaemia of pregnancy, perinatal outcomes and children's developmental vulnerability: a whole-of-population study [J]. Paediatr Perinat Epidemiol, 2014, 28(5): 381-390