

# 新生儿与婴幼儿麻醉药物安全性研究与干预策略



柯燕君<sup>1</sup>, 陈皆锋<sup>1</sup>, 潘郑斌<sup>1</sup>, 郑泱炯<sup>2</sup>, 朱 琦<sup>3</sup>

1. 绍兴市妇幼保健院麻醉科 (浙江绍兴 312000)
2. 绍兴市妇幼保健院新生儿监护中心 (浙江绍兴 312000)
3. 绍兴市妇幼保健院药学部 (浙江绍兴 312000)

**【摘要】**随着围产医学和新生儿外科技术的发展,麻醉药物在新生儿及婴幼儿中的应用日益广泛。然而,发育中的神经系统对麻醉药物的特殊敏感性引发了对其安全性的重大关注。吸入麻醉药(如异氟醚、七氟醚)和静脉麻醉药(如丙泊酚、苯巴比妥、咪达唑仑)虽被广泛应用,但动物实验证实其可导致神经元凋亡和突触发育障碍,临床观察亦提示其与神经发育结局相关。本文综述了新生儿生理特点、常用麻醉药物的神经毒性机制及临床安全性证据,重点探讨干预与保护策略。干预措施包括药物选择优化、剂量个体化、神经保护剂联合以及精准麻醉管理模式。未来研究方向应聚焦新型麻醉药物开发、表观遗传与神经保护机制探索,以及多学科协作的个体化管理模式构建,以保障新生儿与婴幼儿麻醉的安全与有效。

**【关键词】**新生儿麻醉;发育神经毒性;药物安全;神经保护;干预策略

**【中图分类号】** R614

**【文献标识码】** A

## Research on the safety of anesthetic drugs and intervention strategies in neonates and infants

KE Yanjun<sup>1</sup>, CHEN Jiefeng<sup>1</sup>, PAN Zhengbin<sup>1</sup>, ZHENG Yangjiong<sup>2</sup>, ZHU Qi<sup>3</sup>

1. Department of Anesthesiology, Shaoxing Maternity and Child Health Care Hospital, Shaoxing 312000, Zhejiang Province, China

2. Neonatal Intensive Care Unit, Shaoxing Maternity and Child Health Care Hospital, Shaoxing 312000, Zhejiang Province, China

3. Department of Pharmacy, Shaoxing Maternity and Child Health Care Hospital, Shaoxing 312000, Zhejiang Province, China

Corresponding author: KE Yanjun, Email: liedidao@163.com

**【Abstract】**With the advancement of perinatal medicine and neonatal surgical techniques, the use of anesthetic agents in neonates and infants has become increasingly widespread. However, the developing nervous system exhibits unique sensitivity to anesthetics, raising significant concerns regarding their safety. Although inhalational anesthetics (such as isoflurane and sevoflurane) and intravenous anesthetics (such as propofol, phenobarbital, and midazolam) are widely applied, animal studies have demonstrated their potential to induce neuronal apoptosis and impair synaptic development, while clinical observations have also suggested associations with neurodevelopmental outcomes. This review summarizes the physiological and pharmacokinetic characteristics of neonates,

DOI: 10.12173/j.issn.2097-4922.202507019

基金项目: 绍兴市卫生健康科技计划项目 (2023SKY050)

通信作者: 柯燕君, 主治医师, Email: liedidao@163.com

the neurotoxic mechanisms and clinical safety evidence of commonly used anesthetic agents, with a particular focus on intervention and neuroprotection strategies. Intervention measures include optimization of anesthetic selection, individualized dosing, co-administration of neuroprotective agents, and implementation of precision anesthesia management models. Future research should focus on the development of novel safe anesthetic agents, exploration of epigenetic and neuroprotective mechanisms, and establishment of individualized management models based on multidisciplinary collaboration to ensure the safety and efficacy of anesthesia in neonates and infants.

**【Keywords】** Neonatal anesthesia; Developmental neurotoxicity; Drug safety; Neuroprotection; Intervention strategies

与成人相比,新生儿、婴幼儿围手术期并发症发生率更高,麻醉相关严重并发症导致的死亡率约为成人的 10 倍<sup>[1]</sup>。据报道,婴儿麻醉相关心脏骤停的发生率为 19~24/10 000 例,显著高于其他儿童,其中新生儿麻醉中心脏骤停的死亡率高达 72%<sup>[2]</sup>。早产儿因高代谢率、心肺储备有限及药物代谢功能未成熟,麻醉管理面临着更大挑战<sup>[3]</sup>。新生儿期是中枢神经系统快速发育阶段,大脑正经历神经发生、迁移、分化及突触形成等关键过程<sup>[4]</sup>。动物和临床研究均显示,常用麻醉药物可能干扰神经递质系统发育,引发神经毒性效应,尤其在需多次麻醉的早产儿中更为突出<sup>[5-6]</sup>。有研究发现,婴幼儿期多次全身麻醉与学习障碍、注意力缺陷等长期认知行为问题相关<sup>[7]</sup>。这些发现促使美国食品药品监督管理局于 2016 年发布警示,强调 3 岁以下儿童重复或长时间使用全身麻醉的潜在风险<sup>[8]</sup>。在此背景下,深入理解新生儿与婴幼儿麻醉药物的安全性特征,并制定基于证据的干预策略具有重要临床意义。本文系统综述了该领域的最新研究进展,旨在为临床实践提供参考,并指出未来研究方向。

## 1 新生儿与婴幼儿麻醉的生理及药代动力学特征

新生儿与婴幼儿因生理系统发育不成熟,药代动力学特征与成人显著不同。其体液比例较高、血浆蛋白水平低,导致分布容积增大和游离药物比例升高;肝药酶和肾脏清除功能尚未成熟,药物代谢与排泄延迟且个体差异明显。出生时肾小球滤过率仅为成人的 10% 左右,肝脏葡萄糖醛酸化途径活性也不足,一般需数月至 1 年逐步接近成人水平,而硫酸化途径在早期发挥相对重要作用<sup>[9]</sup>。因此,同一剂量下新生儿药物暴露水平常高于成人,并存在 2~3 倍的个体间差异。

血脑屏障在新生儿期通透性更高,加上神经元和突触快速发育,使其对麻醉药物的神经毒性效应更为敏感,因此临床给药需要充分考虑胎龄、出生后年龄、体重和器官功能等因素,避免经验性固定剂量。

不同麻醉药物在新生儿和婴幼儿中的代谢途径亦表现出明显差异。丙泊酚和咪达唑仑在早产儿期清除能力低,半衰期显著延长,且与肝酶成熟度密切相关;吗啡因二磷酸尿苷-葡萄糖醛酸转移酶 2B7 活性不足而清除缓慢,个体差异较大<sup>[10]</sup>。相反,瑞芬太尼因依赖非特异性酯酶水解,出生即具备代谢能力,其清除较为稳定,适合围术期快速滴定<sup>[11]</sup>。右美托咪定在早产儿中消除半衰期延长,需降低维持剂量并严密监测;酮咯酸在婴儿中存在异构体清除差异,提示重复用药需谨慎。对乙酰氨基酚因细胞色素 P450 2E1 酶尚未成熟,毒性代谢产物生成较少,常作为阿片减量镇痛的辅助药物<sup>[12]</sup>。

## 2 麻醉药物的主要神经毒性机制

### 2.1 急性促凋亡效应

大量动物实验证实,异氟烷、七氟烷、丙泊酚、氯胺酮等常用麻醉药可通过增强  $\gamma$ -氨基丁酸 A 型 ( $\gamma$ -aminobutyric acid type A, GABA<sub>A</sub>) 受体功能并拮抗 N-甲基-D-天冬氨酸受体 (N-methyl-d-aspartate receptor, NMDA), 诱导神经元及少突胶质细胞凋亡<sup>[13]</sup>。通过上调 B 细胞淋巴瘤-2 (B-cell lymphoma, Bcl-2) 相关 X 蛋白 (Bcl-2-associated X protein, Bax) 并转位至线粒体诱导细胞色素 c 外泄和胱天蛋白酶-3 激活,上调 FAS 细胞表面死亡受体,启动外源性凋亡;同时降低脑源性神经营养因子抑制原肌球蛋白受体激酶 (tropomyosin receptor kinase, Trk) / 蛋白激酶 B (protein kinase B, Akt) 信号通路,增强

细胞对凋亡的易感性<sup>[14]</sup>。值得注意的是,该效应在突触形成高峰期尤为明显,动物实验中单次暴露即可造成广泛神经元死亡,而过度的凋亡可能导致成年后神经元密度降低及神经发育结局不良<sup>[15]</sup>。

## 2.2 慢性突触与行为学损害

除细胞死亡外,麻醉药对突触发育及可塑性的干扰同样不可忽视。发育早期 GABA 因胞内高氯离子呈去极化兴奋作用,苯巴比妥、咪达唑仑等 GABA<sub>A</sub> 受体激动剂可借此诱发异常兴奋,阻碍突触成熟。研究发现大鼠单次给予苯巴比妥 (20 mg/kg) 后,第 18 天纹状体中等棘神经元抑制性与兴奋性突触连接显著减少,树突棘形态异常;至第 25 天,反向学习能力明显受损<sup>[16]</sup>。在临床层面,极早产儿苯巴比妥或咪达唑仑暴露与 18 月龄时认知、语言及海马结构异常密切相关<sup>[17-19]</sup>。

## 2.3 神经炎症与氧化应激

近年来的研究表明,神经炎症和氧化应激在麻醉相关神经毒性中起核心作用。七氟醚等吸入麻醉药通过激活小胶质细胞及 NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3 (NOD-like receptor thermal protein domain associated protein 3, NLRP3) 炎性体,诱导白细胞介素-1 $\beta$ 、肿瘤坏死因子- $\alpha$  等促炎因子释放,并伴随线粒体分裂和线粒体脱氧核糖核酸 (mitochondrial deoxyribonucleic acid, mtDNA) 外泄,进而激活环状 GMP-AMP 合酶 (cyclic GMP-AMP synthase, cGAS) -干扰素基因刺激因子 (stimulator of interferon genes, STING) 信号通路,形成持续的炎症反应<sup>[20]</sup>。代谢组学和转录组学分析进一步揭示七氟醚可导致脂肪酸和线粒体能量代谢异常、DNA 修复通路紊乱,加重氧化应激及神经发育相关基因表达改变。虽然部分动物实验未见长期记忆损害,但这些分子变化提示吸入麻醉药在发育期可能通过炎症-氧化应激互作放大神经毒性风险<sup>[21]</sup>。

静脉麻醉药亦表现出特异性机制。丙泊酚暴露可抑制 Akt 磷酸化并上调 p27 表达,阻碍神经干细胞增殖与分化,导致新生鼠海马神经发生受损及认知功能下降,而 Akt 激活剂 SC79 能够部分逆转这些效应,提示 Akt/p27 通路在其毒性中居关键地位<sup>[22]</sup>。氯胺酮则主要通过线粒体动力学障碍介导神经毒性,其下调线粒体融合蛋白 2 (mitofusin-2, Mfn2) 表达,抑制线粒体融合并

增加活性氧生成,最终损害神经干细胞功能和突触可塑性;Mfn2 过表达可恢复线粒体功能并改善长期认知缺陷,显示线粒体融合障碍是氯胺酮特异性的关键机制<sup>[23]</sup>。总体来看,无论吸入或静脉麻醉药,均可通过炎症-氧化应激-线粒体损伤的交叉机制干扰神经发育,但其分子通路具有一定药物特异性,为未来的靶向干预提供了潜在方向。

## 2.4 表观遗传调控异常

表观遗传机制已被逐渐证实是麻醉药物诱导远期神经行为障碍的关键机制之一。研究表明,麻醉暴露可引起 DNA 低甲基化,进而导致突触可塑性相关因子 (如 Junb、Arc) 表达异常。同时,麻醉还可通过抑制组蛋白乙酰转移酶的活性、干扰环磷酸腺苷反应元件结合蛋白复合体功能,进而下调脑源性神经营养因子和早期 c-Fos 的表达,损害神经元存活与突触可塑性,最终导致认知功能障碍<sup>[24-25]</sup>。动物实验显示,新生期接受麻醉的母鼠,其未直接暴露于麻醉药物的子代也出现 DNA 甲基化模式及基因表达的异常,提示麻醉可能通过表观遗传机制产生跨代遗传效应<sup>[26]</sup>。此外,不同麻醉药物 (如七氟烷、异氟烷、丙泊酚等) 可能通过不同的表观遗传路径 (如 DNA 甲基化、组蛋白修饰及非编码 RNA 调控等) 影响神经发育关键基因的表达,进一步加剧神经认知损伤的风险。

## 3 临床安全性证据

### 3.1 吸入麻醉药

七氟醚因血气分配系数低、气道刺激性小,已成为新生儿麻醉诱导与维持的首选挥发性药物。然而,Creeley 等<sup>[27]</sup>在非人灵长类模型中证实,5 h 的 2.8% 七氟醚暴露即可显著增加额叶皮质神经元及少突胶质细胞的凋亡指数,且呈剂量-时间依赖性。Chidambaram 等<sup>[28]</sup>的队列研究显示极低出生体重儿 (<1 000 g) 单次七氟醚麻醉后,振幅整合脑电图 (amplitude-integrated electroencephalogram, aEEG) 背景活动抑制时间较足月儿延长 1.6 倍,提示胎龄越小,代偿能力越差。因此,临床上建议将七氟醚暴露时长控制在 60 min 以内,并避免在孕周 <34 周早产儿中用作长时间维持麻醉。氧化亚氮因其强大的镇痛与第二气体效应仍广泛用于产科镇痛。有文献指出母体吸入 50% 氧化亚氮 30 min 后,脐静脉血药浓度可达母体水平的 72%,但诱导的新生儿呼



吸抑制在停药后 10 min 内即可逆转<sup>[29]</sup>。然而，氧化亚氮通过不可逆氧化维生素 B<sub>12</sub> 而抑制蛋氨酸合酶，可能干扰髓鞘形成。一项纳入 312 例早产儿的前瞻性队列显示，母体分娩期使用氧化亚氮超过 180 min 者，其 2 岁时 Bayley-III 语言评分显著低于对照组 ( $P<0.05$ )<sup>[30]</sup>。应限制连续吸入时间小于 60 min，并在早产儿中改用区域镇痛或低剂量瑞芬太尼静脉镇痛。异氟烷对脑代谢率的降低作用被广泛用于颅脑手术，但新生猪模型证实，1.5 最低肺泡有效浓度异氟烷可使海马 CA1 区树突棘密度下降 18%<sup>[31]</sup>。然而，其与其他挥发性麻醉剂类似，也存在潜在的神经发育影响，需要结合术式需求与麻醉深度权衡选择。

3.2 静脉麻醉药

产科与新生儿麻醉常用静脉药物包括丙泊酚、氯胺酮、苯巴比妥、咪达唑仑及硫喷妥钠等。丙泊酚起效快、代谢迅速，但当丙泊酚剂量超过 2.5 mg/kg 时可能对新生儿呼吸产生抑制作用，持续静脉注射速度若高于 100 mg/ (kg · min)，会显著增加神经毒性风险<sup>[32]</sup>。丙泊酚因为胎盘通透性高，可能影响新生儿呼吸与血流灌注，产科使用受限。氯胺酮具有交感兴奋作用，适用于哮喘或低血容量产妇，但过量可增加新生儿肌张力并抑制呼吸<sup>[33]</sup>。硫喷妥钠在产科中使用普遍，透胎率高，用量过大可抑制新生儿呼吸及影响脑功能，需严格控制在 4~5 mg/kg<sup>[32]</sup>。苯巴比妥暴露与新生儿认知和语言发育迟缓相关；咪达唑仑累积剂量

则与海马体积减少及认知下降有关，提示需谨慎使用<sup>[18-19]</sup>。此外，妊娠期加巴喷丁暴露与早产及新生儿重症监护入住率增加相关，相比之下，产前使用硫酸镁可显著降低早产儿脑瘫风险，已有大规模临床证据支持，成为早产儿神经保护的重要干预<sup>[34]</sup>。

3.3 麻醉镇痛药

阿片类镇痛药广泛用于分娩镇痛和新生儿重症镇静，但其对神经发育的潜在影响不可忽视。芬太尼可迅速透过胎盘积聚，对新生儿呼吸抑制作用明显，过量使用易导致呼吸暂停甚至窒息<sup>[35]</sup>。临床缺乏不同阿片类药物治疗早产儿急性疼痛的对比试验，但一般认为起效快、作用时间短的药物更适合新生儿镇痛。瑞芬太尼因代谢迅速、作用时间短，对新生儿影响较小，临床上常用于剖宫产全麻<sup>[36]</sup>。舒芬太尼具较高脂溶性，起效快、作用时间长，可有效缓解产妇疼痛，但对新生儿的呼吸抑制作用需谨慎监测。哌替啶则为分娩镇痛常用药，静脉注射后 90 s 内可透过胎盘，6 min 达血药浓度平衡。研究表明，在剂量 ≤100 mg 且分娩前 1 h 内使用时对新生儿呼吸影响较小<sup>[37-38]</sup>。值得注意的是，早产儿常面临多种急性及慢性疼痛，包括小手术、大手术及机械通气带来的刺激，长期疼痛管理对其神经发育具有重要意义。然而，阿片类药物存在剂量依赖性神经毒性，临床需在镇痛效果与长期神经发育之间谨慎平衡。表 1 中对常用麻醉药物的特点进行了总结。

表1 新生儿及婴幼儿常用麻醉药物特点与安全性概述

| Table 1. Overview of characteristics and safety profiles of commonly used anesthetic agents in neonates and infants |      |                        |                   |                                        |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|------------------------|-------------------|----------------------------------------|
| 药物类别                                                                                                                | 常用药物 | 特点                     | 潜在风险              | 临床建议                                   |
| 吸入麻醉药                                                                                                               | 七氟醚  | 心血管抑制轻，诱导平稳            | 与神经凋亡相关           | 控制浓度与时间，避免长时间高浓度使用                     |
|                                                                                                                     | 七氟烷  | 血气分配系数低，诱导快，刺激性小，适合新生儿 | 高浓度（8%）易致低血压、呼吸抑制 | 新生儿推荐6%浓度，避免长时间高浓度使用，需要辅助呼吸机防止缺氧       |
|                                                                                                                     | 异氟烷  | 降低代谢，增加脑血流             | 潜在神经毒性            | 维持麻醉深度最小化                              |
|                                                                                                                     | 氧化亚氮 | 不影响子宫收缩，短期安全           | 长时间使用有毒性风险        | 严格控制吸入时间                               |
| 静脉麻醉药                                                                                                               | 丙泊酚  | 起效快，代谢迅速               | 早产儿长期使用可致酸中毒      | 慎用，控制剂量与输注速率                           |
|                                                                                                                     | 苯巴比妥 | 抗惊厥                    | 认知与语言发育障碍         | 谨慎权衡风险与获益                              |
|                                                                                                                     | 咪达唑仑 | 镇静作用                   | 海马发育障碍            | 避免过量与长期使用                              |
|                                                                                                                     | 氯胺酮  | 保持血压，适用于非插管麻醉          | 呼吸抑制，增加肌张力，可能延迟苏醒 | 诱导剂量2 mg/kg，术中必要时追加1 mg/kg，需检测血氧饱和度和循环 |
|                                                                                                                     | 硫喷妥钠 | 诱导快                    | 高透胎率，呼吸抑制         | 严格控制剂量                                 |
| 镇痛药                                                                                                                 | 芬太尼  | 强效镇痛，可以减少用量            | 呼吸抑制，有窒息风险        | 推荐低剂量，符合药物使用，同时严格监测新生儿呼吸               |
|                                                                                                                     | 瑞芬太尼 | 代谢快，作用短                | 潜在呼吸抑制            | 常用于剖宫产，全程监测                            |
|                                                                                                                     | 舒芬太尼 | 亲脂性强，作用长               | 呼吸抑制              | 谨慎使用，监测新生儿                             |
|                                                                                                                     | 哌替啶  | 透胎快，起效快                | 大剂量可抑制呼吸          | ≤100 mg，分娩前1 h内使用                      |

## 4 干预与保护策略

### 4.1 药物选择与组合优化

在新生儿与婴幼儿群体，建议应以“减量、去敏感、保护”为原则：优先采用非或少 GABA 通路的镇静/辅助药（例如  $\alpha_2$  激动剂右美托咪定）以降低对发育中 GABA 受体介导抑制的暴露，并通过多模式镇痛/麻醉减少吸入麻醉剂或长时静脉 GABA 药物的剂量<sup>[39]</sup>。药物组合方面，临床前研究支持神经保护剂（如褪黑素、促红细胞生成素）与麻醉药物的联合应用。有回顾性研究对 36 个月龄及以下儿童使用右美托咪定与阿片类药物（无七氟醚或低浓度七氟醚联合）进行全麻的安全性进行了评估<sup>[40]</sup>。结果显示，右美托咪定组患儿使用剂量更高，同时联合更高剂量的雷芬太尼，且平均动脉压较七氟醚组更高。此外，术中双光谱指数监测显示 71.6% 的时间脑电双频指数值低于 60 s，表明右美托咪定与阿片类药物可提供足够的麻醉深度，且两组麻醉并发症发生率相当<sup>[41]</sup>。但当前仍需通过严格的适应症化临床研究验证组合药物在麻醉环境中的有效性与安全性。

### 4.2 暴露最小化与剂量个体化

近十年来，儿童麻醉领域的研究重点之一是探索麻醉暴露对神经发育的长期影响，以及如何减少剂量和暴露时间以降低潜在风险。这里强调“暴露时长与次数比单次药物种类更关键”。动物与大样本临床研究均显示，高剂量、长时间或重复暴露增加神经发育风险；且脑突触发生的敏感窗从孕晚期延续至约 3~4 岁，应把对 0~3 岁尤

其是 <1 岁婴儿的麻醉暴露降到最低<sup>[42-43]</sup>。因此，临床应优先区域麻醉、缩短手术/麻醉时间、避免重复暴露；在给药上，应基于成熟度-体重的药代动力学模型调整剂量，新生儿清除率仅为成人的 10% 且差异巨大，因此应替代经验式固定剂量，采用生理学或者发育学驱动的个体化策略。技术上，可考虑丙泊酚靶控输注或闭环给药以精细控制目标效应浓度，但当前儿童尤其是新生儿适用的丙泊酚靶控输注参数尚未充分验证，闭环系统在儿科的推广须先完成针对不同发育期的药动学-药效学模型与安全性试验。

### 4.3 精准麻醉与神经功能监测

此外，术中及围术期应建立分层的脑功能监测，对高危新生儿常规实施 aEEG 评估脑电背景、近红外光谱（near-infrared spectroscopy, NIRS）监测脑氧合，术后按统一方案进行贝莉婴幼儿发育量表-第 3 版（Bayley scales of infant and toddler development-third edition, Bayley-III）量表长期随访，以获取暴露-结局链条的数据。常用的麻醉深度指标在新生儿/婴儿中的校准与解释存在生理学限制，应慎用并结合临床与监测信号综合判断。更重要的是把“个体用药”与“系统质量”结合<sup>[44]</sup>。而麻醉相关心脏骤停在 <1 岁患儿显著更高，且跨国存在显著差异，说明技术、流程和资源分配对安全性影响巨大<sup>[45-46]</sup>。围术期安全不仅是药物问题，还需通过标准化流程、模拟演练、麻醉并发症报告与儿麻注册数据库来持续改进并缩小不同机构/地区的差距。表 2 对新生儿麻醉干预策略与作用机制概览进行了总结。

表2 新生儿麻醉干预策略与作用机制概览

Table 2. Overview of intervention strategies and mechanisms for neonatal anesthesia

| 干预策略    | 主要措施                   | 作用机制               | 临床意义     |
|---------|------------------------|--------------------|----------|
| 药物选择优化  | 选用神经毒性低的药物（右美托咪定）      | 减少GABA/NMDA介导的神经毒性 | 提高麻醉安全性  |
| 剂量个体化   | 校正胎龄、体重调整剂量            | 避免药物过量蓄积           | 降低不良反应   |
| 神经保护剂联合 | 褪黑素、促红细胞生成素、右美托咪定      | 抗氧化、抗凋亡、抗炎症        | 改善神经功能结局 |
| 暴露最小化   | 缩短麻醉时间，选择区域麻醉          | 减少毒性暴露窗口           | 保护神经发育   |
| 精准麻醉与监测 | aEEG、NIRS、Bayley III随访 | 实时评估与早期干预          | 提升预后     |
| 多学科协作   | 麻醉科-新生儿科-神经科联合管理       | 全流程闭环管理            | 优化整体预后   |

## 5 结语

新生儿与婴幼儿的麻醉安全管理，是在确保有效镇痛镇静与避免长期神经发育损伤之间寻求动态平衡的过程。这一平衡极具复杂性，因发育中枢神经系统对麻醉药物的反应受暴露剂量、持

续时间、药物机制、手术应激及个体发育阶段多重因素影响。目前证据提示，部分常用麻醉药物可在动物实验中引发突触发生障碍、神经元凋亡及神经网络重塑异常，但具体的研究中机制与临床结局的直接因果链仍未完全建立。右美托咪定作用于  $\alpha_2$  受体，可减少 GABA 和 NMDA 相关神

经毒性并降低吸入剂用量,但在极低胎龄早产儿中的长期安全性和神经保护效应仍缺乏证据;七氟醚虽操作便利,但动物实验提示其可致突触异常,高危人群应谨慎使用。

未来的研究与临床策略应从“药物是否安全”的二元判断,转向构建多维度药物-人群特异化风险图谱。这包括利用动物模型验证麻醉暴露与表观遗传学及神经行为缺陷的关联,并在临床队列中追踪相同生物标志物与神经发育结局的关系;同时整合多中心数据库,结合机器学习构建术前风险预测模型,将胎龄、体重、手术类型及暴露参数纳入个体化干预决策。实施层面,优化药物选择、引入潜在神经保护剂、精准剂量调整及多模态脑功能监测(aEEG、NIRS、发育量表)应作为核心工具包,并辅以多学科协作与全流程质量管理。唯有在机制研究、数据驱动与临床实践的三重支撑下,才能在保障即时手术安全的同时,最大程度守护发育中大脑的长期健康与认知潜能。

## 参考文献

- 1 Nakahari H, Wilton NCT, Kojima T. Anesthesia management of neonates and infants requiring intraoperative neurophysiological monitoring: a concise review[J]. *Paediatr Anaesth*, 2023, 33(7): 526–531. DOI: [10.1111/pan.14670](https://doi.org/10.1111/pan.14670).
- 2 Smith-Parrish M, Vargas Chaves DP, Taylor K, et al. Analgesia, sedation, and anesthesia for neonates with cardiac disease[J]. *Pediatrics*, 2022, 150(Suppl 2): e2022056415K. DOI: [10.1542/peds.2022-056415K](https://doi.org/10.1542/peds.2022-056415K).
- 3 Andropoulos DB. Effect of anesthesia on the developing brain: infant and fetus[J]. *Fetal Diagn Ther*, 2018, 43(1): 1–11. DOI: [10.1159/000475928](https://doi.org/10.1159/000475928).
- 4 Chen DX, Tan ZM, Lin XM. General anesthesia exposure in infancy and childhood: a 10-year bibliometric analysis[J]. *J Perianesth Nurs*, 2024, 39(5): 772–781. DOI: [10.1016/j.jopan.2023.12.006](https://doi.org/10.1016/j.jopan.2023.12.006).
- 5 Ferschl MB, Jain RR. Fetal and neonatal anesthesia[J]. *Clin Perinatol*, 2022, 49(4): 821–834. DOI: [10.1016/j.clp.2022.07.001](https://doi.org/10.1016/j.clp.2022.07.001).
- 6 Wingert TEA, Hekmat D, Ayad I. Regional anesthesia for neonates[J]. *Neoreviews*, 2023, 24(10): e626–e641. DOI: [10.1542/neo.24-10-e626](https://doi.org/10.1542/neo.24-10-e626).
- 7 Keunen K, Sperna Weiland NH, de Bakker BS, et al. Impact of surgery and anesthesia during early brain development: a perfect storm[J]. *Paediatr Anaesth*, 2022, 32(6): 697–705. DOI: [10.1111/pan.14433](https://doi.org/10.1111/pan.14433).
- 8 Moser JJ, Archer DP, Walker AM, et al. Association of sedation and anesthesia on cognitive outcomes in very premature infants: a retrospective observational study[J]. *Can J Anaesth*, 2023, 70(1): 56–68. DOI: [10.1007/s12630-022-02353-7](https://doi.org/10.1007/s12630-022-02353-7).
- 9 Xu T, Kurth CD, Yuan I, et al. An approach to using pharmacokinetics and electroencephalography for propofol anesthesia for surgery in infants[J]. *Paediatr Anaesth*, 2020, 30(12): 1299–1307. DOI: [10.1111/pan.14021](https://doi.org/10.1111/pan.14021).
- 10 Trachsel D, Erb TO, Hammer J, et al. Developmental respiratory physiology[J]. *Paediatr Anaesth*, 2022, 32(2): 108–117. DOI: [10.1111/pan.14362](https://doi.org/10.1111/pan.14362).
- 11 Lee M, Kim H, Lee C, et al. Effect of intravenous dexmedetomidine and remifentanyl on neonatal outcomes after caesarean section under general anaesthesia: a systematic review and meta-analysis[J]. *Eur J Anaesthesiol*, 2021, 38(10): 1085–1095. DOI: [10.1097/EJA.0000000000001558](https://doi.org/10.1097/EJA.0000000000001558).
- 12 Pilkington M, Pentz B, Short K, et al. Enhanced recovery after surgery (ERAS) consensus recommendations for opioid-minimising pharmacological neonatal pain management[J]. *BMJ Paediatr Open*, 2024, 8(1): e002824. DOI: [10.1136/bmjpo-2024-002824](https://doi.org/10.1136/bmjpo-2024-002824).
- 13 Lo E, Kalish BT. Neurodevelopmental outcomes after neonatal surgery[J]. *Pediatr Surg Int*, 2022, 39(1): 22. DOI: [10.1007/s00383-022-05285-x](https://doi.org/10.1007/s00383-022-05285-x).
- 14 Yang F, Zhao H, Zhang K, et al. Research progress and treatment strategies for anesthetic neurotoxicity[J]. *Brain Res Bull*, 2020, 164: 37–44. DOI: [10.1016/j.brainresbull.2020.08.003](https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2020.08.003).
- 15 Barton K, Yellowman RD, Holm T, et al. Pre-clinical and clinical trials for anesthesia in neonates: gaps and future directions[J]. *Pediatr Radiol*, 2024, 54(13): 2143–2156. DOI: [10.1007/s00247-024-06066-5](https://doi.org/10.1007/s00247-024-06066-5).
- 16 Vutskits L, Davidson A. Clinical investigations on anesthesia-induced developmental neurotoxicity: the knowns, the unknowns and future prospects[J]. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*, 2023, 37(1): 40–51. DOI: [10.1016/j.bpa.2023.02.004](https://doi.org/10.1016/j.bpa.2023.02.004).
- 17 Kaindl AM, Koppelstaetter A, Nebrich G, et al. Brief alteration of NMDA or GABAA receptor-mediated neurotransmission has long term effects on the developing cerebral cortex[J]. *Mol Cell Proteomics*, 2008, 7(12): 2293–2310. DOI: [10.1074/mcp.M800030-MCP200](https://doi.org/10.1074/mcp.M800030-MCP200).
- 18 Forcelli PA, Janssen MJ, Vicini S, et al. Neonatal exposure to antiepileptic drugs disrupts striatal synaptic development[J]. *Ann Neurol*, 2012, 72(3): 363–372. DOI: [10.1002/ana.23600](https://doi.org/10.1002/ana.23600).
- 19 Duerden EG, Guo T, Dodgibala L, et al. Midazolam dose correlates with abnormal hippocampal growth and neurodevelopmental outcome in preterm infants[J]. *Ann Neurol*, 2016, 79(4): 548–559. DOI: [10.1002/ana.24601](https://doi.org/10.1002/ana.24601).
- 20 Tesoro S, Marchesini V, Fratini G, et al. Drugs for anesthesia and analgesia in the preterm infant[J]. *Minerva Anesthesiol*, 2020, 86(7): 742–755. DOI: [10.23736/S0375-9393.20.14073-2](https://doi.org/10.23736/S0375-9393.20.14073-2).
- 21 Yang NS, Zhong WJ, Sha HX, et al. mtDNA-cGAS-STING axis-dependent NLRP3 inflammasome activation contributes to postoperative cognitive dysfunction induced by sevoflurane in mice[J]. *Int J Biol Sci*, 2024, 20(5): 1927–1946. DOI: [10.7150/ijbs.91543](https://doi.org/10.7150/ijbs.91543).
- 22 Miao HH, Liu WB, Jiao XH, et al. Neonatal exposure to propofol interferes with the proliferation and differentiation of hippocampal neural stem cells and the neurocognitive function of rats in adulthood via the Akt/p27 signaling pathway[J]. *Biomed Environ Sci*, 2022, 35(4): 283–295. DOI: [10.3967/bes2022.040](https://doi.org/10.3967/bes2022.040).
- 23 Huang H, Wang N, Lin JT, et al. Repeated ketamine anesthesia during the neonatal period impairs hippocampal neurogenesis and



- long-term neurocognitive function by inhibiting Mfn2-mediated mitochondrial fusion in neural stem cells[J]. *Mol Neurobiol*, 2024, 61(8): 5459–5480. DOI: [10.1007/s12035-024-03921-2](https://doi.org/10.1007/s12035-024-03921-2).
- 24 Morgan B, Aroke EN, Dungan J. The role of pharmacogenomics in anesthesia pharmacology[J]. *Annu Rev Nurs Res*, 2017, 35(1): 241–256. DOI: [10.1891/0739-6686.35.241](https://doi.org/10.1891/0739-6686.35.241).
  - 25 Landau R, Smiley R. Pharmacogenetics in obstetric anesthesia[J]. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*, 2017, 31(1): 23–34. DOI: [10.1016/j.bpa.2017.01.004](https://doi.org/10.1016/j.bpa.2017.01.004).
  - 26 Ma LH, Yan J, Jiao XH, et al. The role of epigenetic modifications in neurotoxicity induced by neonatal general anesthesia[J]. *Front Mol Neurosci*, 2022, 15: 877263. DOI: [10.3389/fnmol.2022.877263](https://doi.org/10.3389/fnmol.2022.877263).
  - 27 Creeley C, Dikranian K, Dissen G, et al. Propofol-induced apoptosis of neurones and oligodendrocytes in fetal and neonatal rhesus macaque brain[J]. *Br J Anaesth*, 2013, 110 Suppl 1(Suppl 1): i29–i38. DOI: [10.1093/bja/aet173](https://doi.org/10.1093/bja/aet173).
  - 28 Chidambaram V, Sadhasivam S, Diepstraten J, et al. Evaluation of propofol anesthesia in morbidly obese children and adolescents[J]. *BMC Anesthesiol*, 2013, 13: 8. DOI: [10.1186/1471-2253-13-8](https://doi.org/10.1186/1471-2253-13-8).
  - 29 Redaelli S, Magliocca A, Malhotra R, et al. Nitric oxide: clinical applications in critically ill patients[J]. *Nitric Oxide*, 2022, 121: 20–33. DOI: [10.1016/j.niox.2022.01.007](https://doi.org/10.1016/j.niox.2022.01.007).
  - 30 Smith HAB, Besunder JB, Betters KA, et al. 2022 society of critical care medicine clinical practice guidelines on prevention and management of pain, agitation, neuromuscular blockade, and delirium in critically ill pediatric patients with consideration of the ICU environment and early mobility[J]. *Pediatr Crit Care Med*, 2022, 23(2): e74–e110. DOI: [10.1097/PCC.0000000000002873](https://doi.org/10.1097/PCC.0000000000002873).
  - 31 李畅, 赵平. 新生儿缺氧缺血性脑病中异氟烷及七氟烷的保护作用及相关机制[J]. *国际儿科学杂志*, 2020, 47(9): 648–651. [Li C, Zhao P. Neuroprotective properties and the mechanisms of isoflurane and sevoflurane in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy[J]. *International Journal of Pediatrics*, 2020, 47(9): 648–651.] DOI: [10.3760/cma.j.issn.1673-4408.2020.09.012](https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1673-4408.2020.09.012).
  - 32 梁宁, 陈萍, 舒秋霞. 丙泊酚与硫喷妥钠在产妇全麻诱导中对新生儿影响的 Meta 分析[J]. *临床和实验医学杂志*, 2020, 19(7): 781–784. [Liang N, Chen P, Shu QX. Influence of propofol and thiopentone on neonate in induction of anaesthesia of parturient: a Meta-analysis[J]. *Journal of Clinical and Experimental Medicine*, 2020, 19(7): 781–784.] DOI: [10.3969/j.issn.1671-4695.2020.07.033](https://doi.org/10.3969/j.issn.1671-4695.2020.07.033).
  - 33 林常森, 王承海, 赵鲁夕, 等. 艾司氯胺酮用于剖宫产术中镇静对新生儿的影响[J]. *中国卫生标准管理*, 2024, 15(4): 131–135. [Lin CS, Wang CH, Zhao LX, et al. Effects of esketamine used for sedation during caesarean section on neonates[J]. *China Health Standard Management*, 2024, 15(4): 131–135.] DOI: [10.3969/j.issn.1674-9316.2024.04.031](https://doi.org/10.3969/j.issn.1674-9316.2024.04.031).
  - 34 Bertolizio G, Disma N, Engelhardt T. After nectarine: how should we provide anesthesia for neonates?[J]. *Curr Opin Anaesthesiol*, 2022, 35(3): 337–342. DOI: [10.1097/ACO.0000000000001126](https://doi.org/10.1097/ACO.0000000000001126).
  - 35 Larsen LG, Hansen TG. Epidural anesthesia and analgesia in neonates and infants: protocol for a scoping review[J]. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2025, 69(5): e70029. DOI: [10.1111/aas.70029](https://doi.org/10.1111/aas.70029).
  - 36 温琳娜, 王晓, 左云霞. 新生儿术后镇痛管理进展[J]. *实用医院临床杂志*, 2023, 20(2): 146–150. [Wen LN, Wang X, Zuo YX. Progress in postoperative analgesia management of newborns[J]. *Practical Journal of Clinical Medicine*, 2023, 20(2): 146–150.] DOI: [10.3969/j.issn.1672-6170.2023.02.036](https://doi.org/10.3969/j.issn.1672-6170.2023.02.036).
  - 37 张弦, 晏馥霞, 陈凌宇, 等. 新生儿术后镇痛的临床进展[J]. *中华全科医学*, 2023, 21(2): 292–297. [Zhang X, Yan FX, Chen LY, et al. Clinical progress of postoperative analgesia in neonates[J]. *Chinese Journal of General Practice*, 2023, 21(2): 292–297.] DOI: [10.16766/j.cnki.issn.1674-4152.002867](https://doi.org/10.16766/j.cnki.issn.1674-4152.002867).
  - 38 郭红利, 郭亮. 瑞芬太尼全身麻醉对剖宫产产妇血流动力学及新生儿结局的影响[J]. *临床医学研究与实践*, 2023, 8(19): 108–111. [Guo HL, Guo L. Effects of remifentanyl general anesthesia on hemodynamics of cesarean section parturients and neonatal outcome[J]. *Clinical Research and Practice*, 2023, 8(19): 108–111.] DOI: [10.19347/j.cnki.2096-1413.202319027](https://doi.org/10.19347/j.cnki.2096-1413.202319027).
  - 39 Brown K, Aun C, Stocks J, et al. A comparison of the respiratory effects of sevoflurane and halothane in infants and young children[J]. *Anesthesiology*, 1998, 89(1): 86–92. DOI: [10.1097/0000542-199807000-00015](https://doi.org/10.1097/0000542-199807000-00015).
  - 40 Efun PN, Longanecker JM, Alex G, et al. Use of dexmedetomidine and opioids as the primary anesthetic in infants and young children: a retrospective cohort study[J]. *Paediatr Anaesth*, 2020, 30(9): 1013–1019. DOI: [10.1111/pan.13945](https://doi.org/10.1111/pan.13945).
  - 41 谢磊, 何欣瑶, 包静婷, 等. 右美托咪定联合应用在剖宫产术后镇痛的研究进展[J]. *浙江临床医学*, 2025, 27(3): 464–466, 469. [Xie L, He XY, Bao JT, et al. Research progress on the combined use of dexmedetomidine for postoperative analgesia following cesarean section[J]. *Zhejiang Clinical Medical Journal*, 2025, 27(3): 464–466, 469.] [https://med.wanfangdata.com.cn/Paper/Detail?id=PeriodicalPaper\\_zjlcx202503051&dbid=WF\\_QK](https://med.wanfangdata.com.cn/Paper/Detail?id=PeriodicalPaper_zjlcx202503051&dbid=WF_QK).
  - 42 Yuan I, Landis WP, Topjian AA, et al. Prevalence of isoelectric electroencephalography events in infants and young children undergoing general anesthesia[J]. *Anesth Analg*, 2020, 130(2): 462–471. DOI: [10.1213/ANE.00000000000004221](https://doi.org/10.1213/ANE.00000000000004221).
  - 43 Brown RE Jr. Safety considerations of anesthetic drugs in children[J]. *Expert Opin Drug Saf*, 2017, 16(4): 445–454. DOI: [10.1080/14740338.2017.1295037](https://doi.org/10.1080/14740338.2017.1295037).
  - 44 Weiss M, Machotta A. Quality and safe anesthesia for all children: that is their right![J]. *Anaesthesist*, 2022, 71(4): 255–263. DOI: [10.1007/s00101-022-01111-0](https://doi.org/10.1007/s00101-022-01111-0).
  - 45 McDonald L, Barenklau S, Hollabaugh B. Prevention and management of hypoxemia during anesthesia induction in the neonate and small infant[J]. *AANA J*, 2025, 93(1): 63–70. DOI: [10.70278/AANAJ.0000001006](https://doi.org/10.70278/AANAJ.0000001006).
  - 46 Gerber C, Bishop DG, Dyer RA, et al. African surgical outcomes study (ASOS) investigators. Method of anesthesia and perioperative risk factors, maternal anesthesia complications, and neonatal mortality following cesarean delivery in africa: a substudy of a 7-day prospective observational cohort study[J]. *Anesth Analg*, 2024, 138(6): 1275–1284. DOI: [10.1213/ANE.0000000000006750](https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000006750).

收稿日期: 2025 年 07 月 07 日 修回日期: 2025 年 09 月 01 日  
 本文编辑: 马琳璐 钟巧妮