

· 临床研究 ·

氧化亚氮对后路半椎体切除术患儿术后血细胞形态的影响

王若曦 兰岭 朱波 黄宇光

【摘要】目的 探讨术中氧化亚氮暴露对半椎体切除术患儿术后血细胞形态和数量的影响。**方法** 回顾性分析 2013 年 1 月至 2020 年 7 月因先天性半椎体畸形接受后路半椎体切除术的患儿 245 例,男 152 例,女 93 例,年龄 <18 岁,根据术中是否使用氧化亚氮分为暴露组($n=143$)和对照组($n=102$)。比较术后发生贫血、大红细胞症、小红细胞症、红细胞大小不等症等血细胞形态学和白细胞减少、血小板减少等血液学改变情况。采用多重线性回归分析氧化亚氮吸入与平均红细胞体积的最大变化程度(dMCV)的相关性。**结果** 暴露组与对照组均有较高的术后贫血发生率(55.9% vs 57.8%)。两组均未观察到大红细胞症。暴露组有 7 例(4.9%),对照组有 3 例(2.9%)红细胞大小不等症。暴露组和对照组各有 50 例(35.0%)和 46 例(45.1%)小红细胞症。暴露组和对照组各有 2 例(1.4%)和 4 例(3.9%)白细胞减少。对照组有 3 例发生血小板减少。两组血细胞异常发生率差异均无统计学意义。年龄与 dMCV 呈负相关。**结论** 在接受后路半椎体切除术患儿中,使用氧化亚氮进行麻醉对围术期血液学指标无显著影响。

【关键词】 氧化亚氮;半椎体切除术;血液学;围术期;儿童

Effect of nitrous oxide exposure on hematology in children and adolescents undergoing posterior hemivertebral resection WANG Ruoxi, LAN Ling, ZHU Bo, HUANG Yuguang. Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730, China
Corresponding author: ZHU Bo, Email: zhubo@pumch.cn

【Abstract】Objective To explore the effect of nitrous oxide exposure on blood cell morphology and number in children and adolescents undergoing posterior hemivertebral resection. **Methods** A total of 245 children who received hemivertebral resection between January 2013 and July 2020, 152 males and 93 females, aged <18 years, were screened in this retrospective analysis. The incidence of anemia, macrocytosis, microcytosis, anisocytosis, leukopenia and thrombocytopenia were recorded. Multiple linear regression was used to analyze the correlation between nitrous oxide exposure and peak changes of mean corpuscular volume (dMCV). **Results** A total of 245 children were included; 102 received air + oxygen during anesthesia maintenance (control group) and 143 received nitrous oxide + oxygen (exposure group). There was a high incidence of anemia in both groups. Fifty-nine (57.8%) children in the control group and 80 (55.9%) children in the exposure group had postoperative anemia. No macrocytosis was observed, while there were respectively 3 (2.9%) and 7 (4.9%) children with anisocytosis in the control group and the exposure group. Forty-six children (45.1%) were with microcytosis in the control group and 50 children (35.0%) in the exposure group. There were 4 (3.9%) and 2 (1.4%) children with leukopenia in the control group and the exposure group. And only 3 children in the control group developed thrombocytopenia. Age was negatively correlated with dMCV. **Conclusion** Nitrous oxide anesthesia is probably not associated with perioperative hematology changes in children under 18 years old undergoing hemivertebral resection.

【Key words】 Nitrous oxide; Hemivertebral resection; Hematology; Perioperative period; Child

氧化亚氮因刺激性小、诱导和苏醒迅速而广泛用于儿童和门诊手术的麻醉。然而氧化亚氮可使维生素 B₁₂ 失活,抑制甲硫氨酸合成酶的活性,进而影响 DNA 合成,导致巨幼红细胞贫血、骨髓异常增生等^[1]。多个研究^[2-3]表明,氧化亚氮吸入会增加

患者血浆同型半胱氨酸水平,但是否会造成血液学指标的改变尚不清晰^[4]。氧化亚氮的毒副作用存在剂量依赖性,且对低龄患儿更加易感^[5]。本研究回顾性分析氧化亚氮对因先天性半椎体畸形行后路半椎体切除术患儿血细胞形态和数量的影响,为临床提供参考。

DOI: 10.12089/jca.2021.04.004

作者单位:100730 中国医学科学院北京协和医院麻醉科

通信作者:朱波,Email: zhubo@pumch.cn

资料与方法

一般资料 本研究为回顾性队列研究,已获得伦理委员会批准(S-K1301)。筛选 2013 年 1 月至 2020 年 7 月行半椎体切除术患儿,年龄 <18 岁、术后住院时间超过 3 d。排除标准:术前肝肾功异常,术前无血常规,术前白细胞异常,术前贫血,既往氧化亚氮暴露史,术后 3 d 内行二次手术,氧化亚氮浓度或时间记录不准确,既往曾行半椎体切除术。根据术中是否使用氧化亚氮将患儿分为暴露组和对照组。

麻醉方法 所有患儿均接受全凭静脉麻醉。开放静脉通路后给予丙泊酚 3 mg/kg、芬太尼 2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、罗库溴铵 0.6 mg/kg 行麻醉诱导,对不能配合开放外周静脉通路年幼患儿采用潮气量法以 6%~8% 七氟醚吸入麻醉诱导。术中使用瑞芬太尼 0.1~1 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ 和丙泊酚 8~12 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ 进行麻醉维持,根据需要间断追加芬太尼 1~2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 。术中使用经颅运动诱发电位进行神经监测,使用脑电双频指数(BIS)进行麻醉深度监测,维持 BIS 40~60,使用有创或无创动脉监测,维持 BP 波动在基础值 20% 之内。呼吸机采用容量控制通气方式,暴露组使用氧化亚氮与氧气混合气 2 L/min 提供新鲜气体,对照组使用空气与氧气混合气 2 L/min。两组呼吸参数设置为: V_T 8~10 ml/kg, RR 18~25 次/分,维持 $P_{ET}CO_2$ 35~45 mmHg。根据需要使用自体血回输装置,术中根据“4-2-1”原则使用复方乳酸钠和胶体液,根据术中出血量和循环情况决定进行自体血或/和异体血输注。术毕停用麻醉镇静药物,待患儿意识、肌力、自主呼吸、咽喉反射恢复,循环平稳,吸引口腔内分泌物后拔除气管导管,入麻醉恢复室观察至符合出室标准后返回病房。术后使用舒芬太尼或吗啡行静脉自控镇痛。

观察指标 主要指标为平均红细胞体积(mean corpuscular volume, MCV)的最大变化程度,即术后 3 d 内 MCV 最大值与术前 MCV 的差值(dMCV)。次要指标包括患儿基本信息(包括性别、年龄、身高、体重)、手术和麻醉相关信息(包括手术时间、麻醉时间、术中失血量、术中术后输血方式和输血量)以及患儿术后 1 d 和 3 d 内贫血、大红细胞症、小红细胞症、红细胞大小不等症、平均血红蛋白浓度(mean corpuscular hemoglobin concentration, MCHC)偏低、MCHC 偏高、白细胞减少症、血小板减少症的发生率。本研究采用 2008 年世界卫生组织颁布的

儿童贫血标准^[6]。本研究纳入患者中年龄最小为 1 岁 9 个月,其 MCV、平均血红蛋白含量(MCH)、MCHC、红细胞分布宽度(red cell distribution width, RDW)已与成人相似^[7],故均采用本院检验科诊断标准:MCV>97 fl 为大红细胞症,MCV<82 fl 为小红细胞症,MCHC>360 g/L 为 MCHC 偏高,MCHC<320 g/L 为 MCHC 偏低,RDW>15% 为红细胞大小不等症,WBC<4 $\times 10^9$ /L 为白细胞减少症,Plt<100 $\times 10^9$ /L 为血小板减少症。

统计分析 采用 SPSS 22.0 软件进行分析。正态分布计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较采用独立样本 *t* 检验;非正态分布计量资料采用中位数(*M*)和四分位数间距(IQR)表示,组间比较采用 Mann-Whitney *U* 检验。计数资料以例(%)表示,采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率检验。采用多重线性回归分析 dMCV 的影响因素。*P*<0.05 为差异有统计学意义。

结 果

本研究初始纳入患儿 288 例,排除 3 例术前无血常规、19 例术前 WBC 异常、7 例术前贫血、1 例有氧化亚氮暴露史、8 例氧化亚氮记录不准确、2 例术后 3 d 内行二次手术、3 例既往于外院接受过半椎体切除术,最终纳入患儿 245 例,暴露组 143 例,对照组 102 例。两组患儿性别、年龄、BMI、术前 RBC、Hb 和其他形态学参数、手术时间、麻醉时间和住院时间差异无统计学意义(表 1)。

表 1 两组患儿一般情况和术前红细胞形态学的比较

指标	暴露组(<i>n</i> =143)	对照组(<i>n</i> =102)
男/女(例)	86/57	66/36
年龄(岁)	5.0(3.0~11.0)	4.0(2.0~9.0)
BMI(kg/m^2)	16.6(15.6~19.1)	16.6(15.2~18.5)
手术时间(min)	187.0(162.0~219.0)	178.5(148.0~209.3)
麻醉时间(min)	245.0(215.0~289.0)	239.5(214.8~266.0)
住院时间(d)	14.0(10.0~15.0)	14.0(11.0~15.0)
RBC($\times 10^{12}/\text{L}$)	4.7(4.4~4.9)	4.7(4.4~5.0)
Hb(g/L)	131.0(123.0~137.0)	131.0(123.8~139.0)
MCV(fl)	83.2 \pm 4.1	83.0 \pm 3.7
MCH(pg)	28.2 \pm 1.5	28.1 \pm 1.4
MCHC(g/L)	338.9 \pm 9.6	338.9 \pm 8.9
RDW(%)	13.4 \pm 1.0	13.2 \pm 0.8

两组术中失血量、术中和术后输血量以及输血方式差异无统计学意义(表 2)。

暴露组有 3 例无术后 1 d 血常规,因而共 140 例。术后 1 d 和术后 3 d 内两组贫血、大红细胞症、小红细胞症、红细胞大小不等症、MCHC 偏低、MCHC 偏高、白细胞减少症、血小板减少症的发生率差异无统计学意义(表 3)。

本研究采用多重线性回归分析 dMCV 的影响因素,结果显示,性别、氧化亚氮暴露、失血量、自体血输血量、自体血回输量、术前 Hb 对 dMCV 无明显影响,而年龄与 dMCV 呈明显负相关(表 4)。

讨 论

氧化亚氮作为麻醉药物在临床应用存在一定争议^[8]。氧化亚氮会导致维生素 B₁₂ 永久性的失活,抑制甲硫氨酸合成酶活性,导致叶酸、甲硫氨酸生成减少,同型半胱氨酸升高,因而被禁用于存在

维生素 B₁₂、叶酸缺乏或合成障碍的人群中。此外,氧化亚氮导致的血浆同型半胱氨酸的升高可能与心肌梗死发生风险升高有关^[9]。虽然既往关于氧化亚氮造成巨幼红细胞贫血的报道^[10]多发生在极度衰弱的患者或长达数十小时的暴露中,但氧化亚氮在临床麻醉中是否安全,是否会造成红细胞的巨幼变以及其他血细胞形态和数量的变化值得关注。半椎体畸形是较为常见的先天性疾病,患儿常于 2~5 岁接受半椎体切除术。婴幼儿期所有骨髓均为红骨髓以满足造血和生长发育的需要,因而更易因铁、维生素 B₁₂、叶酸缺乏等因素受到影响。由于低龄^[11]和相对较长时间的氧化亚氮暴露使患儿更易遭受氧化亚氮毒副作用的影响,因此本研究选择择期行后路半椎体手术、年龄小于 18 岁的患儿作为研究对象。本研究对患儿基线资料、围术期失血和输血情况、术后 1 d 和 3 d 内血细胞形态和数量的变化进行了分析,但未发现术中吸入氧化亚氮可能造成

表 2 两组患儿术中失血量、术中和术后输血量及输血方式的比较

指标	暴露组(n=143)	对照组(n=102)
术中失血量(ml)	250.0(150.0~500.0)	250.0(150.0~400.0)
术中输红细胞[例(%)]	139(97.2)	95(93.1)
术中输红细胞量(ml)	344.0(200.0~518.0)	334.0(200.0~530.8)
术中仅输自体红细胞[例(%)]	39(27.3)	24(23.5)
术中仅输自体红细胞量(ml)	200.0(200.0~400.0)	200.0(200.0~400.0)
术中仅输自体红细胞[例(%)]	38(26.6)	17(16.7)
术中仅输自体红细胞量(ml)	244.5(125.0~368.8)	139.0(127.5~284.5)
术中输混合红细胞[例(%)]	62(43.4)	54(52.9)
术中输混合红细胞量(ml)	516.0(328.5~644.0)	492.0(330.0~640.8)
术后输注红细胞[例(%)]	6(4.2)	4(3.9)

表 3 两组患儿术后不同时点血细胞异常情况的比较[例(%)]

指标	术后 1 d		术后 3 d	
	暴露组(n=140)	对照组(n=102)	暴露组(n=143)	对照组(n=102)
贫血	67(47.9)	41(40.2)	83(58.0)	62(60.8)
小红细胞症	46(32.9)	35(34.3)	50(35.0)	46(45.1)
红细胞大小不等症	7(5.0)	3(2.9)	9(6.3)	6(5.9)
MCHC 偏低	0(0)	1(1.0)	0(0)	1(1.0)
MCHC 偏高	3(2.1)	6(5.9)	9(6.3)	11(10.8)
血小板减少症	0(0)	1(1.0)	0(0)	3(2.9)
白细胞减少症	-	-	2(1.4)	4(3.9)

表 4 dMCV 影响因素的多重线性回归分析

指标	未标准化系数	标准误	标准化系数	P 值
常数	2.860	2.197	-	0.194
年龄	-0.238	0.054	-0.404	0.000
性别	0.166	0.333	0.031	0.618
氧化亚氮暴露	0.457	0.324	0.088	0.160
失血量	0.000	0.001	0.053	0.739
异体血回输量	-0.001	0.001	-0.087	0.247
自体血回输量	0.001	0.002	0.089	0.573
术前 Hb	-0.004	0.018	-0.018	0.817

的红细胞巨幼变。

MCV 和 RDW 是用来分析红细胞形态变化和贫血可能种类的两个敏感指标^[12]。如果因 DNA 合成受限导致红细胞核成熟障碍,红细胞体积会增大,出现大细胞血症,表现为 MCV 增加。然而由于 MCV 测量原理为平均红细胞体积,当并存小红细胞性贫血时,可能 MCV 的增加会被掩盖,此种情况下会出现红细胞分布宽度的增加,即 RDW 增高。本研究并未发现氧化亚氮对 MCV 和 RDW 的变化有明显影响。

围术期失血和输血以及补液治疗对血液学指标也存在一定影响^[13]。本研究中,患儿中位体重约 18~20 kg,小儿血容量约为 70 ml/kg,中位失血量约为 250 ml,占血容量的 17%左右,失血量较大。虽然平均输血量高于术中失血量,两组仍有超过 50% 的患儿存在术后贫血。其原因可能有以下几点:(1)术中出血量并未通过称重法、精确统计敷料渗血量等进行估计,存在一定程度的低估;(2)术中自体血回输存在强制洗涤导致洗出的红细胞过稀,记录的自体血回输量偏高;(3)后路脊柱手术创面较大,术后存在持续的创面渗血。以上因素都是导致术后贫血发生率较高的可能因素。另外,本研究未能精确获取术中补液量,过量补液可能造成血液稀释从而导致血红蛋白浓度下降。

本研究尚存在不足之处。由于本研究是回顾性队列分析,未能获得患儿围术期维生素 B₁₂、叶酸、同型半胱氨酸的血浆浓度,无法分析氧化亚氮暴露是否对上述指标产生影响。另外由于术后复查血常规的时间并不统一,未能获得每个患儿术后各个时点的血常规,难以对手术当天、术后 2、3 d 的结果

单独进行分析。最后,由于缺乏术中的失血量和补液量的精确记录,较大的失血量导致失血性的贫血可能掩盖了氧化亚氮对血细胞所产生的不良反应。

综上所述,术中氧化亚氮暴露对行后路半椎体切除术的患儿术后血细胞形态和数量改变未见明显影响,临床中使用氧化亚氮进行更长时间麻醉的安全性尚需进一步的研究。

参 考 文 献

- [1] Nagele P, Brown F, Francis A, et al. Influence of nitrous oxide anesthesia, B-vitamins, and MTHFR gene polymorphisms on perioperative cardiac events: the vitamins in nitrous oxide (VINO) randomized trial. *Anesthesiology*, 2013, 119(1): 19-28.
- [2] Pichardo D, Luginbuehl IA, Shakur Y, et al. Effect of nitrous oxide exposure during surgery on the homocysteine concentrations of children. *Anesthesiology*, 2012, 117(1): 15-21.
- [3] Nagele P, Tallechief D, Blood J, et al. Nitrous oxide anesthesia and plasma homocysteine in adolescents. *Anesth Analg*, 2011, 113(4): 843-848.
- [4] Duma A, Cartmill C, Blood J, et al. The hematological effects of nitrous oxide anesthesia in pediatric patients. *Anesth Analg*, 2015, 120(6): 1325-1330.
- [5] Sanders RD, Weimann J, Maze M. Biologic effects of nitrous oxide: a mechanistic and toxicologic review. *Anesthesiology*, 2008, 109(4): 707-722.
- [6] McLean E, Cogswell M, Egli I, et al. Worldwide prevalence of anaemia, WHO Vitamin and Mineral Nutrition Information System, 1993-2005. *Public Health Nutr*, 2009, 12(4): 444-454.
- [7] Li J, Zhang H, Huang X, et al. Establishment of reference intervals for complete blood count parameters in venous blood for children in the Xiamen area, China. *Int J Lab Hematol*, 2019, 41(5): 691-696.
- [8] Lew V, McKay E, Maze M. Past, present, and future of nitrous oxide. *Br Med Bull*, 2018, 125(1): 103-119.
- [9] Leslie K, Myles PS, Chan MT, et al. Nitrous oxide and long-term morbidity and mortality in the ENIGMA trial. *Anesth Analg*, 2011, 112(2): 387-393.
- [10] Myles PS, Leslie K, Silbert B, et al. A review of the risks and benefits of nitrous oxide in current anaesthetic practice. *Anaesth Intensive Care*, 2004, 32(2): 165-172.
- [11] Forman SA, Ishizawa Y. Inhaled anesthetic uptake, distribution, metabolism, and toxicity, Miller RD, eds. *Anesthesia*. 9th ed. San Francisco: Harcourt Asia Churchill Livingstone, 2020: 509-539.
- [12] Dai L, Mick SL, McCrae KR, et al. Prognostic Value of preoperative red cell distribution width: fine-tuning by mean corpuscular volume. *Ann Thorac Surg*, 2019, 108(6): 1830-1838.
- [13] Ohrt-Nissen S, Bukhari N, Dragsted C, et al. Blood transfusion in the surgical treatment of adolescent idiopathic scoliosis—a single-center experience of patient blood management in 210 cases. *Transfusion*, 2017, 57(7): 1808-1817.

(收稿日期:2020-11-21)