

扁桃体腺样体手术患儿围术期呼吸系统不良事件的预测模型建立

张 琴 沈方明 魏庆凤 张月英

摘 要 **目的** 探讨扁桃体腺样体手术患儿围术期呼吸系统不良事件(periooperative respiratory adverse events, PRAEs)的发生情况及其相关影响因素,并对预测模型的构建进行验证。**方法** 本研究是一项前瞻性、观察性队列研究。收集 2020 年 7 月~2021 年 5 月择期行扁桃体腺样体手术的 310 例患儿的临床资料。采用随机抽样法按照 7:3 比例分为建模组($n=217$)和验证组($n=93$)。对建模组相关临床资料统计分析,确定腺样手术患儿发生 PRAE 的独立危险因素,建立风险预测模型,绘制可视化列线图。使用受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线下方面积(area under curve, AUC)及校准曲线验证模型的预测效能。**结果** 建模组 111 例(51.2%)发生 PRAE,验证组 49 例(52.7%)。多元 Logistic 回归分析显示,幼龄、肥胖、被动吸烟史、上呼吸道感染程度是扁桃体腺样体手术患儿围术期呼吸系统不良事件发生的独立危险因素,高级别主麻医师和术前应用右美托咪定镇静药是其保护性因素。建模组 AUC 为 0.754($P<0.01$, 95% CI:0.691~0.818);验证组 AUC 为 0.774($P<0.01$, 95% CI:0.679~0.870)。建模组和验证组校准曲线经 Hosmer-Lemeshow 拟合优度检验, P 值均大于 0.05。**结论** PRAE 预测模型的列线图具有较好的区分度和校准度,对预测扁桃体腺样体手术患儿中发生围术期呼吸系统不良事件的高危患儿具有一定的参考价值。

关键词 小儿 呼吸系统不良事件 危险因素 预测模型 列线图

中图分类号 R614 **文献标识码** A **DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2022.01.030

A Prediction Model for Perioperative Respiratory Adverse Events in Children undergoing Tonsil and Adenoids Surgery. ZHANG Qin, SHEN Fangming, WEI Qingfeng, et al. Department of Anesthesiology, Xuzhou Medical University, Jiangsu 221004, China

Abstract **Objective** To investigate the risk factors of perioperative respiratory adverse events(PRAEs) in children undergoing tonsil and adenoid surgery and to develop and validate a predictive model. **Methods** The study was a prospective, observational cohort study. The clinical data of 310 children who underwent tonsil and adenoid surgery from July 2020 to May 2021. Simple random sampling was performed by dividing these patients into a model group ($n=217$) and validation group($n=93$), which yielded a 7:3 ratio in the sample sizes between these groups. The independent risk factors of PRAE in children undergoing tonsil and adenoid surgery were discussed and a risk prediction model was established by using relevant clinical data, and a drawn nomogram. The area under curve (AUC) under the receiver operating characteristic (ROC) curve and calibration curves were used to verify the prediction efficiency of the model. **Results** 111 (51.2%) of children developed PRAE in the model group and 49 (52.7%) of children developed PRAE in the validation group. Multivariate Logistic regression analysis showed that younger age, obesity, history of passive smoking, degree of upper respiratory tract infection were independent risk factors of PRAE. High primary anesthesiologist level and preoperative application of dexmedetomidine sedation were its protective factor. The AUC for the model group was 0.754 ($P<0.01$, 95% CI:0.691~0.818); the AUC for the validation group was 0.774 ($P<0.01$, 95% CI:0.679~0.870). The calibration curves of the model and validation groups were tested by the Hosmer-Lemeshow goodness-of-fit test, which showed that the $P>0.05$. **Conclusion** The nomogram of the PRAE prediction model possesses good discrimination and calibration, and was useful for predicting children at high risk of perioperative respiratory adverse events in children undergoing tonsil and adenoid surgery.

Key words Children; Perioperative respiratory adverse events; Risk factors; Prediction model; Nomogram

围术期呼吸系统不良事件(periooperative respira-

tory adverse events, PRAE)是导致患儿麻醉期间病死率的主要原因之一。^[1] PRAE 主要包括喉痉挛、支气管痉挛、氧饱和度降低、长时间咳嗽、气道阻塞及喘鸣^[2~4]。儿童患者由于头大、舌大、颈短、气道狭窄、换气效率不佳、氧储备低等特征,且常合并有上呼吸

作者单位:221004 徐州医科大学研究生院麻醉系(张琴、沈方明、魏庆凤);221002 徐州医科大学附属医院麻醉科(张月英)

通信作者:张月英,电子信箱:zyy0218@126.com

道感染症状,围术期常出现不同程度的 PRAE。PRAE 发生率约为 15%,在某些普通外科手术中高达 50%^[5]。儿童麻醉患者术前评估有限,临床上早期发现 PRAE 高危患者,积极采取有效治疗措施,对麻醉医生、外科医生以及患者家属等都十分重要,但目前尚缺乏识别高危患者的工具^[6]。国外对 PRAE 相关危险因素有研究报道^[4,7-10],但国内较少进行模型可视化,比如列线图或者评分表的形式。笔者旨通过建立 PRAE 的 Logistic 回归模型,并绘制 Nomogram 列线图,个体化评估 PRAE 发生概率,有助于术前筛查出 PRAE 的高风险人群并为其预防和治疗提供理论依据。

对象与方法

1. 研究对象:本研究是一项单中心、前瞻性、观察性队列研究,研究对象是 2020 年 7 月~2021 年 5 月在徐州医科大学附属医院择期行扁桃体腺样体手术的 310 例患儿,研究获得了徐州医科大学附属医院医学伦理学委员会(XYFY2021-KL018-01)批准。该试验在中国临床试验注册中心(ChiCTR200003810)注册。在纳入研究对象之前,先获得父母或者其他监护人的书面知情同意,在可能的情况下并征得孩子的同意。纳入标准:①年龄为 18 岁以下(包括 18 岁);②ASA 分级 I~II 级;③拟在全身麻醉下行扁桃体腺样体切除手术的患儿。排除标准:①已插管,或者进行气管切开;②术前氧饱和度低于 95% 的患者;③神经肌肉疾病、脑瘫、癫痫发作、心功能不全者;④父母有严重听力或视力障碍,无法与医生有效交流;⑤不能理解量表内容、拒绝参与者。剔除标准:①术中出现严重意外情况者(大出血、心跳骤停等);②依从性差、要求退出者;③随访过程中因客观因素不能继续参与试验者;④失访。采用简单随机抽样法将患者以 7:3 比例分为建模组($n=217$)和验证组($n=93$)。

2. 一般资料及试验资料采集:研究对象是由 1 名研究团队成员根据纳入标准从择期手术名单中确定的。在手术前 1 天,由 1 名经过专业训练的麻醉医生进行详细的术前访视。本试验按照自制的病例报告表(case report form, CRF)采集患者基本信息,以及患儿当时的身体状态。包括年龄、性别、ASA 分级、BMI、父母联系方式等;疾病史(先天性心脏病、既往肺部疾病等)、服药史(过敏药、抗病毒药等)、手术史、家族史、过敏史等;异常检查结果、检验结果;术前用药情况;禁食时间、现存呼吸道感染症状和症状出现时间等。入手术室后常规监测脉搏氧饱和度

(SpO_2)、心电图(ECG)、无创动脉血压(NIBP)、心率(HR)。所有患儿按照主管麻醉(以下简称主麻)医师所制定的麻醉方案进行麻醉。术后将患儿转入麻醉后恢复室(post-anesthesia care unit, PACU)继续观察。记录患者术前用药(右美托咪啶、咪达唑仑);麻醉诱导、维持方式(静脉、吸入、静吸复合)、手术具体术式、主麻医师级别(主治、主任医师);记录液体出入量,围术期其他用药种类和剂量(包括围术期镇痛药、镇痛泵);记录麻醉时间、手术时间、PACU 停留时间等。记录相关呼吸系统不良事件以及其他不良事件和处理方式。并在回病房后进行电话随访。根据既往文献定义本试验中监测的呼吸系统不良事件^[3]。

3. 统计学方法:采用 SPSS 23.0 统计学软件对数据进行分析。使用 Kolmogorov-Smirnov 检验判断连续型数据是否服从正态分布,使用 Levene 检验来评估方差齐性,正态分布计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用两独立样本 t 检验;非正态分布计量资料以中位数(M)四分位数间距(IQR)表示,组间比较采用 Mann-Whitney U 检验;计数资料以例数(n)、百分比(%)表示。计数资料组间比较采用 χ^2 检验或者 Fisher 确切概率检验。采用双侧检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。将建模组患者数据的各变量进行单因素分析后,将 $P < 0.05$ 的变量纳入到 Logistics 多因素分析中,同时将临床上经过检验具有意义的变量也纳入到多因素回归分析当中,确定独立风险因素。采用 R 软件(4.1.0)rms 包建立预测围术期呼吸系统不良事件的 Nomogram 列线图模型。采用 Hosmer-Lemeshow 检验对模型拟合度进行检验, $P > 0.05$ 表示该模型拟合度好。再绘制预测模型的受试者工作曲线(ROC),计算曲线下面积(AUC),0.5~0.7 表示预测效能较差,0.7~0.9 预测效能中等较好, >0.9 时表示该预测效能很好。利用验证组数据对建模组建立的 PRAE 模型进行验证,绘制 ROC 曲线,计算 AUC 评估模型区分度,采用 Hosmer-Lemeshow 拟合优度检验评估模型一致性,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

本研究根据纳排标准收集非心脏手术患儿共 324 例,剔除手术当日全身麻醉改局部麻醉 6 例,因重感冒暂停手术 8 例,最终有 310 例(95.67%)纳入分析。采用简单随机抽样法将患者以 7:3 比例分为建模组($n=217$)和验证组($n=93$)。建模组患者中,PRAE 组年龄、肥胖、被动吸烟史、上呼吸道感染程

度、主麻医师级别、术前镇静用药和七氟烷维持时间与非 PRAE 组比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),详见表 1。

经多重共线性检验,年龄、肥胖、被动吸烟史、上呼吸道感染程度、主麻医师级别、术前镇静用药及七氟烷维持时间各因素方差膨胀系数(VIF)均 < 10 ,容忍度(tolerance)均 > 0.1 且 < 1 。则表示自变量间不存在多重共线性问题。将单因素回归分析中 $P < 0.05$ 的变量纳入到 Logistic 回归方程中进行分析,结果显示幼龄、肥胖、被动吸烟史、上呼吸道感染程度是扁腺手术患儿围术期呼吸系统不良事件发生的独立风险因素,高级别主麻医师、术前应用右美托咪定镇静药是其保护性因素($P < 0.05$,表 2)。

根据多因素分析结果建立的模型表达式为:
 $logit(P) = 0.373 - 0.123 \times \text{年龄} + 0.695 \times \text{肥胖} + 0.665 \times \text{轻度上呼吸道感染} + 1.479 \times \text{中/重度上呼吸道感染} + 0.728 \times \text{被动吸烟} - 0.647 \times \text{高主麻医师级别} - 0.953 \times \text{术前用右美托咪定}$ 。PRAE 预测模型列线图,详见图 1,根据每项分数计算总分数,从而得出风险概率。

经 Hosmer – Lemeshow 拟合优度检验提示模型拟合度良好($\chi^2 = 10.735, P = 0.217$),表示应用该模型预测 PRAE 发生情况与实际情况符合程度较高,相应的校准曲线详见图 2A。模型的 ROC 曲线下面积(AUC)为 0.754($P < 0.01, 95\% \text{ CI}: 0.691 \sim 0.818$),提示该模型的区分度良好,详见图 3A。

建模组与验证组 PRAE 发生率分别为 51.2%、52.7%。两组患者在一般资料和围术期情况方面比较差异无统计学意义($P > 0.05$,表 3)。

以验证组资料($n = 93$)进一步内部验证模型预测价值。绘制验证组的 ROC 曲线及校准曲线。验证组 AUC 为 0.774 ($P < 0.01, 95\% \text{ CI}: 0.679 \sim$

表 1 建模组小儿患者 PRAE 的单因素分析[$n(\%)$, $M(\text{IQR})$]

项目	非 PRAE ($n = 106$)	PRAE ($n = 111$)	P
男性/女性	59/47	70/41	0.267
年龄(岁)	8(4)	6(5)	< 0.001
肥胖	21(19.81)	45(40.54)	0.001
湿疹	6(5.66)	13(11.71)	0.115
鼻炎	10(9.43)	12(10.81)	0.737
被动吸烟	36(33.96)	56(50.45)	0.014
上呼吸道感染程度			0.001
无感染	76(71.70)	54(48.65)	
轻度	27(25.47)	46(41.44)	
中/重度	3(2.83)	11(9.90)	
感染时间(周)			0.140
> 4	73(68.87)	62(55.86)	
$2 \sim 4$	10(9.43)	14(12.61)	
< 2	23(21.70)	35(31.53)	
发热	5(4.72)	7(6.31)	0.609
鼻塞	6(5.66)	14(12.61)	0.077
流涕	12(11.32)	22(19.82)	0.085
咳嗽	17(16.04)	24(21.62)	0.294
主麻医师级别			0.004
低(主治)	45(42.45)	69(62.16)	
高(主任)	61(57.55)	42(37.84)	
术前镇静用药			0.044
无	42(39.62)	55(49.55)	
咪达唑仑	27(25.47)	34(30.63)	
右美托咪啶	37(34.91)	22(19.82)	
诱导方式			0.455
静脉	96(90.57)	97(87.39)	
吸入/静吸复合	10(9.43)	14(12.61)	
维持方式			0.384
静脉	21(19.81)	17(15.32)	
静吸复合	85(80.19)	94(84.68)	
手术类型			0.415
扁桃体或腺样体手术	29(27.36)	36(32.43)	
扁桃体和腺样体手术	77(72.64)	75(67.57)	
术后住院时间(天)	2(2.0)	2(2.0)	0.425
七氟烷维持时间(min)	25(27.5)	30(25.0)	0.029
麻醉时间(min)	45(26.25)	50(35.00)	0.227
手术时间(min)	35(26.25)	40(45.00)	0.465

上呼吸道感染程度根据 COLDS 评分表评定;术后住院时间为从出恢复室开始算,24h 算一天;麻醉时间为从给予麻醉药开始至手术结束;手术时间未为从切皮至伤口覆盖敷料的时间

表 2 PRAE 的 Logistic 回归分析结果

项目	β	SE	Wald	OR	95% CI	P
年龄增加	-0.123	0.062	4.010	0.884	0.784 ~ 0.997	0.045
肥胖	0.695	0.345	4.063	2.004	1.019 ~ 3.940	0.044
上呼吸道感染程度					1.351 ~ 117.911	
无	-	-	6.639	1.000	-	0.036
轻度	0.665	0.336	3.909	1.945	1.006 ~ 3.761	0.048
中/重度	1.479	0.741	3.986	4.390	1.027 ~ 18.757	0.046
被动吸烟	0.728	0.323	5.083	2.072	1.100 ~ 3.902	0.024
高级别主麻医师	-0.647	0.311	4.338	0.523	0.285 ~ 0.963	0.037
术前镇静用药						
无	-	-	7.245	1.000	-	0.027
咪达唑仑	0.036	0.376	0.009	1.036	0.496 ~ 2.164	0.925
右美托咪定	-0.953	0.385	6.119	0.385	0.181 ~ 0.820	0.013
七氟烷维持时间	0.010	0.007	2.119	1.01	0.997 ~ 1.023	0.145

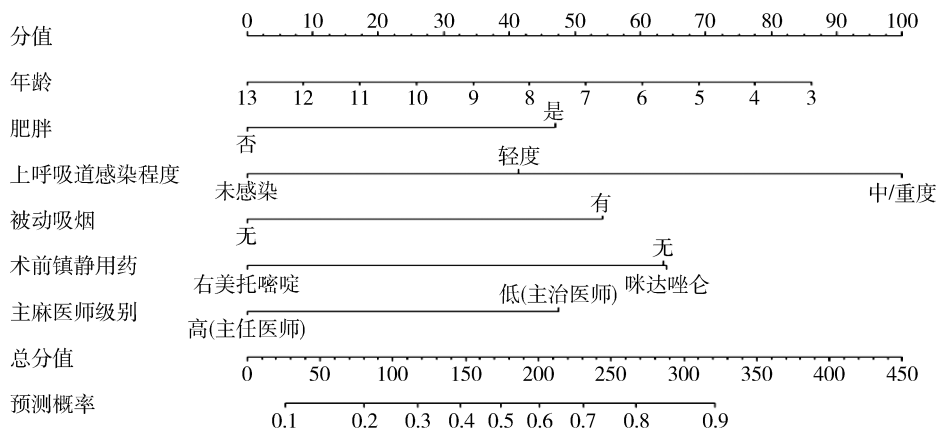


图1 扁桃体腺样体手术患儿 PRAE 风险预测列线图

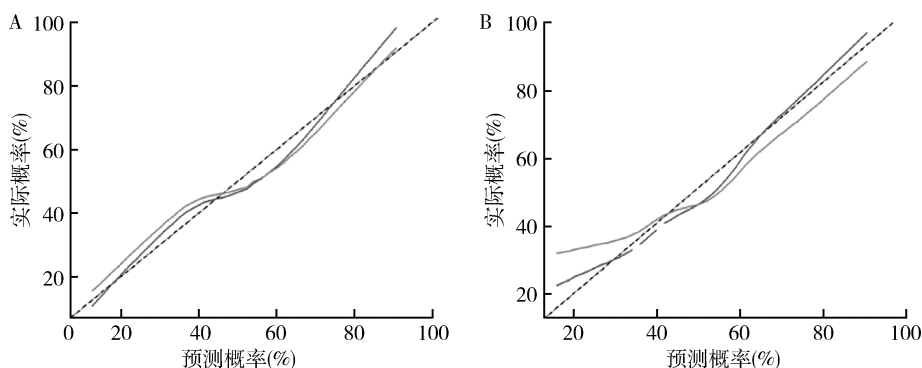


图2 列线图模型校准曲线

A. 建模组; B. 验证组

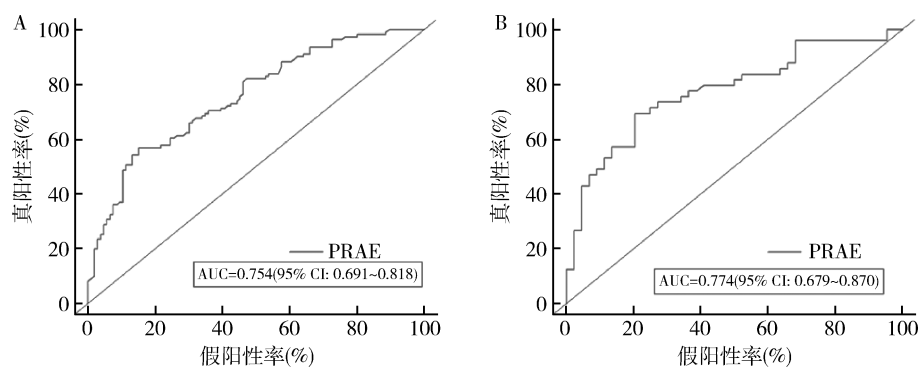


图3 受试者工作(ROC)曲线

A. 建模组; B. 验证组

0.870),提示该模型的区分度良好,详见图3B。经 Hosmer - Lemeshow 拟合优度检验提示模型拟合度良好($\chi^2 = 5.679$, $P = 0.683$),相应的校准曲线,详见图2B。说明该列线图经验证具有较好的区分度、校准度,具备一定的可重复性及外推性。

讨 论

预计进入 Logistic 回归分析的因素为 12 个,

PRAE 发生率约 50% 左右,假定失访率为 20% 的情况下至少需要样本量为 288 例($8 \times 10 / 50\% \times 1.2$),本试验最终纳入符合标准患者 310 例。按照建模组与验证组 7:3 的比例来进行模型的随机抽样内部验证^[11]。

儿童常因各种原因导致手术取消,常见的有上呼吸道感染。而扁桃体腺样体肥大严重时会造成患儿

表 3 建模组与验证组患者一般情况和围术期各项情况比较[*n*(%) ,*M*(*IQR*)]

项目	建模组 (<i>n</i> = 217)	验证组 (<i>n</i> = 93)	<i>P</i>
男性/女性	129/88	57/36	0.761
年龄(岁)	7(4)	8(4)	0.331
肥胖	66(30.41)	21(22.58)	0.159
湿疹	19(8.76)	7(7.53)	0.721
鼻炎	22(10.14)	10(10.75)	0.871
过敏	29(13.36)	15(16.13)	0.523
被动吸烟	92(42.40)	43(46.24)	0.532
上呼吸道感染程度			0.950
无感染	130(59.91)	54(58.06)	
轻度	73(33.64)	33(35.48)	
中/重度	14(6.45)	6(6.45)	
感染时间(周)			0.882
>4	135(62.21)	57(61.29)	
2~4	24(11.06)	9(9.68)	
<2	58(26.73)	27(29.03)	
发热	12(5.52)	4(4.30)	0.867
鼻塞	20(9.22)	9(9.68)	0.898
流涕	34(15.67)	15(16.13)	0.919
咳嗽	41(18.89)	17(18.28)	0.899
主麻医师级别			0.309
低(主治)	114(52.53)	43(46.24)	
高(主任)	103(47.47)	50(53.76)	
术前镇静用药			0.824
无	97(44.70)	43(46.24)	
咪达唑仑	61(28.11)	23(24.73)	
右美托咪啶	59(27.19)	27(29.03)	
诱导方式			0.845
静脉	193(88.94)	82(88.17)	
吸入/静吸复合	24(11.06)	11(11.83)	
维持方式			0.409
静脉	38(17.51)	20(21.50)	
静吸复合	179(82.49)	73(78.49)	
手术类型			0.978
扁桃体或腺样体手术	65(29.95)	28(30.11)	
扁桃体和腺样体手术	152(70.05)	65(69.89)	
术后住院时间(天)	2(2)	2(2)	0.557
七氟烷维持时间(min)	30(30)	25(30)	0.827
麻醉时间(min)	45(30)	45(35)	0.898
手术时间(min)	40(30.0)	35(37.5)	0.973

罹患中耳炎、睡眠障碍、慢性缺氧等事件,因而需尽早手术治疗。随着儿科麻醉的快速发展,如何平衡风险与获益、对患儿进行风险因素的评估,一直是关注的焦点。在既往研究中,PRAE 发生率在 15% 左右,在某些外科手术中可达 50%^[5,7]。本研究中发生率为 52% 左右,本研究为扁桃体腺样体肥大切除术患者,并多伴有阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征(obstructive sleep apnea – hypopnea syndrome, OSAHS),且手术时机多为秋冬季。本研究提示,PRAE 的独立

危险因素包括幼龄、肥胖、被动吸烟史、上呼吸道感染程度,保护性因素包括高级别主麻医师级别、术前应用右美托咪定镇静。

幼龄和肥胖是被众多试验证实的危险因素。PRAE 的发生率随着年龄的降低而增加,特别是喉痉挛,年龄每增加 1 年,相对风险降低 11%^[2,12]。本研究中 PRAE 组年龄明显低于非 PRAE 组。而肥胖导致呼吸系统病理生理改变和储备功能降低,使得该类患儿术后肺部并发症风险明显增加。与体重正常的儿童比较,接受择期手术的肥胖儿童有更高 PRAE 的发生率。高级别主麻医师的级别已被确定为小儿麻醉围术期呼吸系统不良事件的保护因素,尽管降低风险的益处非常小^[4]。仅与降低氧饱和度的发生率有关,而与其他呼吸系统不良事件的发生无关。本研究多因素结果显示高级别主麻医师即主任医师相较于主治医师,PRAE 发生率更低。

上呼吸道感染(upper respiratory tract infections, URTI)是患儿术前最常见的合并症,大约 30% 择期手术的患儿有活跃的 URTI 症状^[13]。本研究不同程度的上呼吸道感染患者有 126 例(占 41%)。术前合并 URTI 会增加手术的风险,从而增加呼吸系统并发症的发生率,导致手术延期^[14,15]。研究表明即使症状已消失数周,但病毒感染导致的局部炎性介质的释放以及自主神经功能的改变,从而导致呼吸道的高反应性依然存在,仍可能增加围术期呼吸不良事件的风险^[4,5]。本研究显示上呼吸道感染程度越严重,发生 PRAE 风险越大。但上呼吸道感染时间却不是 PRAE 的独立危险因素,可能由于本研究纳入样本量太少,以及监护人的文化程度差异,尚不足以说明两者之间的统计学关系。

经历麻醉或手术的患儿 50% ~ 75% 表现出明显的焦虑和恐惧,目前常用术前镇静药减轻患儿焦虑及恐惧^[16]。多项研究表明右美托咪定对呼吸系统不良事件的发生具有保护作用,右美托咪定通过减少蓝斑核中去甲肾上腺素的释放而产生镇静作用,镇静状态类似于自然的非快眼动睡眠,因此其安全性高,具有良好的镇静效果^[4,17~20]。而目前国内针对术前应用咪达唑仑对 PRAE 影响存在争议,术前咪达唑仑的使用似乎增加了 PRAE 的发生^[21],但又有研究表明对 PRAE 具有一定的预防作用^[4]。在本试验中术前右美托咪定是 PRAE 的保护性因素,而咪达唑仑差异无明显统计学意义,但其 OR 值为 1.036,表明咪达唑仑与不使用术前镇静用药比较,发生 PRAE 的概率是增加的。尽

管多项动物研究均表明咪达唑仑对气道收缩具有保护作用,但临床试验的结果却是相矛盾的,且只是针对支气管痉挛,需开展更多的实验予以进一步探索。

目前临床上对 PRAE 预测使用较多的是 COLDS 评分表,是一种启发式的组织工具,有助于标准化上呼吸道感染儿童是否继续进行手术决策,传递风险,而不提供特定并发症的统计概率^[8]。且该研究风险因素纳入不足,如年龄、肥胖、主麻医师级别等,所以就有在这个量表的基础上进行改善的可能。其他研究较多的多因素 Logistic 回归模型通常以不易理解的数学方程表达式或者只是给出 OR 值来呈现结果,不方便广泛应用于临床^[15,22,23]。所以近些年越来越多研究利用 Nomogram 列线图将多因素分析结果可视化,并且列线图可根据风险总得分将患者发生特定终点事件的概率量化,很大程度上便利了提前筛查出某一不良事件发生的高危人群。本研究利用这一方式建立了与围术期呼吸系统不良事件相关的 Nomogram 列线图。

本研究建立的 PRAE 风险预测模型,经验证具有较好的校准能力和区分能力,涵盖的临床指标方便获取,临床实用性也相对较高,值得在患儿术前评估中推广。当然,本研究也存在不足之处,本试验需进一步进行多中心外部验证,从而对该模型进行更准确评价。此外,本研究还存在样本量偏小和不可控制的选择偏倚的局限性。还需要在今后开展多中心、大样本量、前瞻性研究进一步证实预测模型的准确性。

综上所述,基于年龄、肥胖、被动吸烟史、上呼吸道感染程度、主麻医师级别、术前镇静用药这些因素构建的列线图,能可视化、个体化地对扁桃体腺样体手术小儿患者围术期呼吸系统不良事件进行较准确地预测。

参考文献

- Lee JH, Kim EK, Song IK, *et al.* Critical incidents, including cardiac arrest, associated with pediatric anesthesia at a tertiary teaching children's hospital[J]. *Paediatr Anaesth*, 2016, 26(4): 409–417
- Subramanyam R, Yeramaneni S, Hossain MM, *et al.* Perioperative respiratory adverse events in pediatric ambulatory anesthesia: development and validation of a risk prediction tool[J]. *Anesth Analg*, 2016, 122(5): 1578–1585
- Ramgolam A, Hall GL, Zhang G, *et al.* Inhalational versus intravenous induction of anesthesia in children with a high risk of perioperative respiratory adverse events: a randomized controlled trial[J]. *Anesthesiology*, 2018, 128(6): 1065–1074
- Michel F, Vacher T, Julien – Marsollier F, *et al.* Peri – operative respiratory adverse events in children with upper respiratory tract infections allowed to proceed with anaesthesia: a French national cohort

- study[J]. *Eur J Anaesthesiol*, 2018, 35(12): 919–928
- von Ungern – Sternberg B, Boda K, Chambers N, *et al.* Risk assessment for respiratory complications in paediatric anaesthesia: a prospective cohort study[J]. *Lancet (London, England)*, 2010, 376(9743): 773–783
- August D, Everett L. Pediatric ambulatory anesthesia[J]. *Anesthesiol Clin*, 2014, 32(2): 411–429
- Mamie C, Habre W, Delhumeau C, *et al.* Incidence and risk factors of perioperative respiratory adverse events in children undergoing elective surgery[J]. *Paediatr Anaesth*, 2004, 14(3): 218–224
- Lee BJ, August DA. COLDS: a heuristic preanesthetic risk score for children with upper respiratory tract infection[J]. *Paediatr Anaesth*, 2014, 24(3): 349–350
- Oofuvong M, Geater A, Chongsuvivatwong V, *et al.* Risk over time and risk factors of intraoperative respiratory events: a historical cohort study of 14, 153 children[J]. *BMC Anesthesiol*, 2014, 14: 13
- de Graaff J, Sarfo M, van Wolfswinkel L, *et al.* Anesthesia – related critical incidents in the perioperative period in children; a proposal for an anesthesia – related reporting system for critical incidents in children[J]. *Paediatr Anaesth*, 2015, 25(6): 621–629
- Lei Z, Li J, Wu D, *et al.* Nomogram for preoperative estimation of microvascular invasion risk in hepatitis B virus – related hepatocellular carcinoma within the milan criteria[J]. *JAMA Surg*, 2016, 151(4): 356–363
- Najafi N, Veyckemans F, Vanhonnacker D, *et al.* Incidence and risk factors for adverse events during monitored anaesthesia care for gastrointestinal endoscopy in children: a prospective observational study [J]. *Eur J Anaesthesiol*, 2019, 36(6): 390–399
- Lee L, Bernardo M, Grogan T, *et al.* Perioperative respiratory adverse event risk assessment in children with upper respiratory tract infection: validation of the COLDS score[J]. *Paediatr Anaesth*, 2018, 28(11): 1007–1014
- Regli A, Becke K, and von Ungern – Sternberg B. An update on the perioperative management of children with upper respiratory tract infections[J]. *Curr Opin Anaesthesiol*, 2017, 30(3): 362–367
- Lee H, Woo J, Cho S, *et al.* Risk factors for perioperative respiratory adverse events in children with recent upper respiratory tract infection: a single – center – based retrospective study[J]. *Therapeut Clini Risk Management*, 2020, 16: 1227–1234
- Kassai B, Rabilloud M, Dantony E, *et al.* Introduction of a paediatric anaesthesia comic information leaflet reduced preoperative anxiety in children[J]. *Brit J Anaesth*, 2016, 117(1): 95–102
- Bi Y, Ma Y, Ni J, *et al.* Efficacy of premedication with intranasal dexmedetomidine for removal of inhaled foreign bodies in children by flexible fiberoptic bronchoscopy: a randomized, double – blind, placebo – controlled clinical trial[J]. *BMC Anesthesiol*, 2019, 19(1): 219
- Bong C, Tan J, Lim S, *et al.* Randomised controlled trial of dexmedetomidine sedation vs general anaesthesia for inguinal hernia surgery on perioperative outcomes in infants[J]. *Br J Anaesth*, 2019, 122(5): 662–670

(下转第 144 页)

- notch signaling in cancer progression [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2021, 1287: 169 – 181
- 6 Srinivasan T, Than EB, Bu P, *et al.* Notch signalling regulates asymmetric division and inter – conversion between *lgr5* and *bmi1* expressing intestinal stem cells [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 26069
- 7 Naderi T, Mohammadi – Yeganeh S, Mohammadi – Hezaveh N, *et al.* Investigating the inhibitory effect of miR – 34a, miR – 449a, miR – 1827, and miR – 106b on target genes including Notch1, c – Myc, and CCND1 in human T cell acute lymphoblastic leukemia clinical samples and cell line [J]. *Iran J Basic Med Sci*, 2020, 23 (3): 376 – 382
- 8 Lemarié M, Bottardi S, Mavoungou L, *et al.* IKAROS is required for the measured response of Notch target genes upon external Notch signaling [J]. *PLoS Genet*, 2021, 17 (3): e1009478
- 9 Takam Kanga P, Bazzoni R, Dal Collo G, *et al.* The role of notch and wnt signaling in msc communication in normal and leukemic bone marrow niche [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2020, 8: 599276
- 10 Mangolini M, Götte F, Moore A, *et al.* Notch2 controls non – autonomous Wnt – signalling in chronic lymphocytic leukaemia [J]. *Nat Commun*, 2018, 9 (1): 3839
- 11 Nasser F, Moussa N, Helmy MW, *et al.* Dual targeting of Notch and Wnt/ β – catenin pathways: potential approach in triple – negative breast cancer treatment [J]. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol*, 2021, 394 (3): 481 – 490
- 12 Sun Q, Wang R, Luo J, *et al.* Notch1 promotes hepatitis B virus X protein – induced hepatocarcinogenesis via Wnt/ β – catenin pathway [J]. *Int J Oncol*, 2014, 45 (4): 1638 – 1648
- 13 Dantonio PM, Klein MO, Freire M, *et al.* Exploring major signaling cascades in melanomagenesis: a rationale route for targetted skin cancer therapy [J]. *Biosci Rep*, 2018, 38 (5): BSR20180511
- 14 王旭辉, 焦志军. Notch 信号通路 with 消化系统肿瘤相关性的研究进展 [J]. *肿瘤*, 2012, 32 (3): 222 – 226
- 15 Lachej N, Jonušienė V, Mažeikė A, *et al.* Changes in the expression of Notch and Wnt signalling molecules in human endometrial cancer [J]. *Acta Med Litu*, 2019, 26 (3): 181 – 190
- 16 Silva AP, Almeida ARM, Cachucho A, *et al.* Overexpression of wild type IL – 7R α promotes T – cell acute lymphoblastic leukemia/lymphoma [J]. *Blood*, 2021: 2019000553
- 17 Padi SKR, Kraft AS. "Root"ing for successful T – ALL treatment [J]. *Blood*, 2021, 137 (18): 2422 – 2423
- 18 张舒, 石玉钊, 陈欣欣, 等. mTOR 与 Notch 通路共同活化的相关性与人乳腺癌恶性程度及预后的关系 [J]. *医学研究杂志*, 2014, 43 (8): 23 – 26
- 19 Zhang YQ, Liang YK, Wu Y, *et al.* Notch3 inhibits cell proliferation and tumorigenesis and predicts better prognosis in breast cancer through transactivating PTEN [J]. *Cell Death Dis*, 2021, 12 (6): 502
- 20 Tsaouli G, Barbarulo A, Vacca A, *et al.* Molecular mechanisms of notch signaling in lymphoid cell lineages development: NF – κ B and beyond [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2020, 1227: 145 – 164
- 21 Zhang G, Tanaka S, Jiapaer S, *et al.* RBPJ contributes to the malignancy of glioblastoma and induction of proneural – mesenchymal transition via IL – 6 – STAT3 pathway [J]. *Cancer Sci*, 2020, 111 (11): 4166 – 4176
- 22 Wu – Chou YH, Hsieh CH, Liao CT, *et al.* Notch1 mutations as prognostic marker in oral squamous cell carcinoma [J]. *Pathol Res Pract*, 2021, 223: 153474
- 23 Huang B, Jin G, Qu C, *et al.* Elevated expression of Notch1 associates with lymph node metastasis of gastric cancer and knock – down of NOTCH1 attenuates tumor cell progression [J]. *Med Sci Monit*, 2019, 25: 9939 – 9948
- 24 Mazur PK, Einwächter H, Lee M, *et al.* Notch2 is required for progression of pancreatic intraepithelial neoplasia and development of pancreatic ductal adenocarcinoma [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2010, 107 (30): 13438 – 13443
- 25 Jacobs CT, Huang P. Complex crosstalk of Notch and Hedgehog signalling during the development of the central nervous system [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2021, 78 (2): 635 – 644
- 26 Zhang X, Liu X, Luo J, *et al.* Notch3 inhibits epithelial – mesenchymal transition by activating Kibra – mediated Hippo/YAP signaling in breast cancer epithelial cells [J]. *Oncogenesis*, 2016, 5 (11): e269
- 27 Liu L, Zhang L, Zhao S, *et al.* Non – canonical Notch signaling regulates Actin remodeling in cell migration by activating PI₃K/AKT/Cdc42 pathway [J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10: 370
- 28 Traustadóttir G, Lagoni LV, Ankerstjerne LBS, *et al.* The imprinted gene Delta like non – canonical Notch ligand 1 (Dlk1) is conserved in mammals, and serves a growth modulatory role during tissue development and regeneration through Notch dependent and independent mechanisms [J]. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2019, 46: 17 – 27
- 29 Goruganthu MUL, Shanker A, Dikov MM, *et al.* Specific targeting of notch ligand – receptor interactions to modulate immune responses: a review of clinical and preclinical findings [J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 1958
- 30 Denny JC, Collins FS. Precision medicine in 2030 – seven ways to transform healthcare [J]. *Cell*, 2021, 184 (6): 1415 – 1419
- (收稿日期: 2021 – 08 – 04)
- (修回日期: 2021 – 08 – 21)
- (上接第 134 页)
- 19 Zhang S, Zhang R, Cai M, *et al.* Intranasal dexmedetomidine premedication in children with recent upper respiratory tract infection undergoing interventional cardiac catheterisation: a randomised controlled trial [J]. *Eur J Anaesthesiol*, 2020, 37 (2): 85 – 90
- 20 Najafi N, Veyckemans F, Van de Velde A, *et al.* Usability of dexmedetomidine for deep sedation in infants and small children with respiratory morbidities [J]. *Acta Anaesthesiol Scandinav*, 2016, 60 (7): 865 – 73
- 21 Rachel Homer J, Elwood T, Peterson D, *et al.* Risk factors for adverse events in children with colds emerging from anesthesia: a logistic regression [J]. *Paediatr Anaesth*, 2007, 17 (2): 154 – 161
- 22 Lee S, Reddington E, Koutsogiannaki S, *et al.* Incidence and risk factors for perioperative cardiovascular and respiratory adverse events in pediatric patients with congenital heart disease undergoing noncardiac procedures [J]. *Anesth Analg*, 2018, 127 (3): 724 – 729
- 23 Habre W, Disma N, Virag K, *et al.* Incidence of severe critical events in paediatric anaesthesia (APRICOT): a prospective multicentre observational study in 261 hospitals in Europe [J]. *Lancet Respirat Med*, 2017, 5 (5): 412 – 425
- (收稿日期: 2021 – 08 – 07)
- (修回日期: 2021 – 08 – 15)