

doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2305030

论著·临床研究

脑功能连接及非线性动力学分析在发作控制的 婴儿痉挛症患者脑功能评估中的应用

叶小飞¹ 胡盼盼² 杨阳¹ 汪晓翠¹ 高丁¹ 李强¹ 杨斌¹

(1. 复旦大学附属儿科医院安徽医院/安徽省儿童医院神经科, 安徽合肥 230022;

2. 安徽医科大学第一附属医院神经内科, 安徽合肥 230032)

[摘要] **目的** 探讨脑功能连接及非线性动力学分析在发作控制的婴儿痉挛症 (infantile spasm, IS) 患儿脑功能评估中的作用。**方法** 回顾性选择2019年1月—2023年1月安徽省儿童医院神经科就诊且发作控制的14例IS患儿为IS组, 选择同期性别、年龄匹配的12例健康体检儿童为健康对照组。分析2组患儿的脑电图数据, 比较其脑网络特征, 同时计算非线性动力学指标, 包括近似熵、样本熵、排列熵、LZ复杂度。**结果** 功能连接显示, 与健康对照组比较, IS组网络连接强度增大, 其中Fp2与F8两通道之间的连接强度组间比较差异有统计学意义 ($P<0.05$)。网络稳定性分析发现, 在不同长度时间窗口下, IS组网络稳定性均高于健康对照组 ($P<0.05$)。非线性动力学分析显示, IS组Fz电极上样本熵小于健康对照组 ($P<0.05$)。**结论** 少数预后良好的IS患儿仍存在脑网络及样本熵异常, 推测脑电定量分析指标可成为评价IS患儿脑功能状态的神经生物学标志物。

[中国当代儿科杂志, 2023, 25 (10): 1040-1045]

[关键词] 婴儿痉挛症; 癫痫性痉挛; 脑电描记术; 非线性动力学; 功能连接; 儿童

Application of brain functional connectivity and nonlinear dynamic analysis in brain function assessment for infants with controlled infantile spasm

YE Xiao-Fei, HU Pan-Pan, YANG Yang, WANG Xiao-Cui, GAO Ding, LI Qiang, YANG Bin. Department of Neurology, Anhui Hospital, Children's Hospital of Fudan University/Anhui Provincial Children's Hospital, Hefei 230022, China (Yang B, Email: 19156008911@163.com)

Abstract: Objective To investigate the role of brain functional connectivity and nonlinear dynamic analysis in brain function assessment for infants with controlled infantile spasm (IS). **Methods** A retrospective analysis was performed on 14 children with controlled IS (IS group) who were admitted to the Department of Neurology, Anhui Provincial Children's Hospital, from January 2019 to January 2023. Twelve healthy children, matched for sex and age, were enrolled as the control group. Electroencephalogram (EEG) data were analyzed for both groups to compare the features of brain network, and nonlinear dynamic indicators were calculated, including approximate entropy, sample entropy, permutation entropy, and permutation Lempel-Ziv complexity. **Results** Brain functional connectivity showed that compared with the control group, the IS group had an increase in the strength of functional connectivity, and there was a significant difference between the two groups in the connection strength between the Fp2 and F8 channels ($P<0.05$). The network stability analysis showed that the IS group had a significantly higher network stability than the control group at different time windows ($P<0.05$). The nonlinear dynamic analysis showed that compared with the control group, the IS group had a significantly lower sample entropy of Fz electrode ($P<0.05$). **Conclusions** Abnormalities in brain network and sample entropy may be observed in some children with controlled IS, and it is suggested that quantitative EEG analysis parameters can serve as neurological biomarkers for evaluating brain function in children with IS.

[Chinese Journal of Contemporary Pediatrics, 2023, 25(10): 1040-1045]

Key words: Infantile spasm; Epileptic spasm; Electroencephalography; Nonlinear dynamics; Functional connectivity; Child

[收稿日期] 2023-05-09; [接受日期] 2023-08-28

[作者简介] 叶小飞, 女, 硕士, 副主任医师。

[通信作者] 杨斌, 男, 主任医师。Email: 19156008911@163.com。

婴儿痉挛症 (infantile spasm, IS) 是一种婴儿早期癫痫综合征, 以癫痫性痉挛为特征, 通常伴有神经发育倒退/迟滞和脑电图 (electroencephalogram, EEG) 高度失律。据报道, 其发病率为 (2~4.5) / 10 000 存活婴儿^[1-2]。2022年最新的国际抗癫痫联盟 (International League Against Epilepsy, ILAE) 分类中, IS及其相关综合征被重新命名为“婴儿癫痫性痉挛综合征” (infantile epileptic spastic syndrome, IESS)^[3]。IS大多预后不良, 存在发作类型转换或难以控制、智力障碍等, 其中认知损伤最为突出。一项长达11.3年的随访研究证实86% IS患者有认知障碍, 65%存在持续癫痫发作^[4]。

EEG是诊断癫痫最重要的方法。传统EEG医师的目视检查在IS的诊治中发挥重要作用。但少数发作控制且EEG目测正常的患儿仍存在认知损伤, 目测EEG无法评估其脑功能状态, 因此需要寻找新的方法。定量EEG分析可挖掘脑区间的相互作用, 反映脑功能障碍^[5]。Shrey等^[6]对癫痫性痉挛婴儿的EEG进行定量分析发现, 痉挛组比对照组有更强、更稳定的功能网络。所有治疗有效者 (定义为痉挛发作终止) 脑功能连通性强度均下降, 治疗无反应者则出现了连通性强度的增加。传统的EEG特征不能反映脑网络情况并对其预后进行预测。因此, 本研究拟对治疗后发作控制且目测EEG正常的IS患儿的EEG进行定量分析, 以期了解其与正常同龄儿童的差异, 寻求判断IS儿童脑功能状态的神经生物学指标。

1 资料与方法

1.1 研究对象

回顾性选择2019年1月—2023年1月安徽省儿童医院儿童神经科就诊的IS患儿为研究对象。纳入标准: (1) 至EEG检查时无抽搐发作且已停药2个月以上, EEG目测正常。(2) IS诊断参照ILAE制定的诊断标准^[3], 即屈肌、伸肌或混合性癫痫性痉挛; 成串发作; 发作间期EEG为高度失律、多灶性或局灶性癫痫样放电; 发病年龄<2岁; 痉挛发作及EEG的高度失律均为对称性。排除标准: 临床资料不齐。

选择同期性别、年龄匹配的14例健康体检儿童为健康对照组。纳入标准: (1) 无已知的神经系统疾病, 发育正常; (2) EEG被认证的儿科癫痫医师判读为正常。

本研究通过安徽省儿童医院医学研究伦理委员会批准 (EYLL-2018-054), 并获得患儿监护人的知情同意。

1.2 脑电数据收集

回顾性收集每个受试者的数字头皮EEG记录。EEG均采用日本Kohden EEG采集系统, 根据国际10-20标准放置19个电极, 采集时长3~4 h, 脑电采集全程录像。

1.3 脑电数据处理

由专人负责脑电数据处理, 其对所有研究对象信息及分组情况不知情。脑电数据离线分析采用MATLAB R2023a软件及其脑电分析子软件EEGLAB工具包。首先对采集的数据进行预处理: 统一采样率为200 Hz, 然后将数据在1~45 Hz之间进行带通滤波, 分段并剔除坏段后进一步处理。

(1) 功能连接分析: 首先对每个通道的所有分段做Z分数标准化, 使其均值为0, 标准差为1。再通过计算每个分段上两两通道之间的最大互相关值来衡量其功能连接的强度。为了评估互相关值的显著性, 先标准化处理, 即将Fisher变换后的互相关值除以其标准差; 然后将标准化之后的互相关值与基线分布进行对比, 确定每1 s分段的每个通道对是否显著。上述过程重复迭代1 000次后再对其生成的标准化相关值进行排序, 大于或等于其第95百分位数的任何值被定义为显著性阈值 (记为T)。随后使用基于网络的统计分析法比较IS组和健康对照组之间的功能连接差异, 以解决连接组数的多重比较问题。首先对每条连边独立地进行两样本t检验, 设置显著性水平为0.001 (不进行多重比较校正), 差异有统计学意义的相互连接的连边被用于形成若干个子网络, 并计算每个子网络的大小 (所包含的连边条数)。接着采用置换检验, 对2组被试进行10 000次随机置换, 每次置换后用同样的方法筛选出最大子网络, 最后计算置换前的子网络在置换得到的最大子网络分布中的排序, 即为团块P值, 能够排在前5%的子网络被认为是显著的。

(2) 网络稳定性分析: 独立数据集上测量时连接强度一致的网络被视为“稳定”功能网络。通过将完整的EEG数据集分割成一系列固定时间长度的窗口来创建独立数据集, 计算每个窗口内的连接强度。然后通过计算每个时间窗口与其余时间窗口的连接矩阵的2D相关性均值 (MATLAB函数“corr2”) 来比较它们的功能网络。对于

25 s、50 s、75 s、100 s、125 s、150 s、175 s 和 200 s 一系列不同长度的时间窗口，分别重复此过程，并计算每个长度时间窗口下所有被试相关值分布的均值和 95% 置信区间，最后使用伪发现率 (false discovery rate, FDR) 对所有时间长度的统计 P 值进行校正。

(3) 非线性动力学分析：计算近似熵 (approximate entropy, EnAP)、样本熵 (sample entropy, EnSA)、排列熵 (permutation entropy, EnPE)、LZ 复杂度 (permutation lempel-ziv complexity, PLZC)。EnAP 是一种描述信号复杂性和不规则性的统计量，常用于分析脑电等生物信号。计算过程如下：①输入参数；②构建子序列；③计算子序列间的相似度；④计算所有子序列的相似度比例的均值；⑤重复步骤②~④，计算 $m+1$ 长度的子序列的相似度比例的均值；⑥计算 EnAP。EnAP 的计算公式为 $EnAP(m, r) = \varphi^m(r) - \varphi^{m+1}(r)$ 。取 $m=2$ ， r 为 0.2 倍的信号标准差。同样的步骤进行 EnSA 计算，其公式为 $EnSA(m, r) = -\ln[\varphi^m(r)/\varphi^{m+1}(r)]$ 。EnPE 计算步骤如下：①输入参数；②构建子序列；③构建排列模式；④计算各排列模式的概率；⑤计算 EnPE。EnPE 的计算公式为 $EnPE(m, \tau) = -\sum[p_i \times \ln(p_i)]$ ，其中 p_i 是第 i 种排列模式的概率。在计算过程中，如果某种排列模式的概率为 0，则忽略该项。通过以上步骤，可以得到 EEG 信号的 EnPE。其中 $m=3$ ， $\tau=1$ 。PLZC 计算过程主要基于数据序列的压缩性能。步

骤如下：①输入参数；②构建子序列；③构建排列模式序列；④计算复杂度。通过以上步骤，可以得到 EEG 信号的 LZ 复杂度。最后对各个电极的非线性动力学指标进行两样本 t 检验 (组间比较)，并进行 FDR 校正。

1.4 统计学分析

应用 SPSS 26.0 及 MATLAB 软件进行数据分析。符合正态分布的计量资料以均数±标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示，2 组间比较采用两样本 t 检验。计数资料以例数和率 (%) 表示，组间比较采用 χ^2 检验。功能连接统计指标采用基于网络的统计分析法进行多重比较校正，网络稳定性及非线性动力学的 P 值均采用 FDR 多重比较校正。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 IS 组与健康对照组基本特征比较

共纳入 IS 患儿 14 例；健康对照组因脑电数据质量不合格剔除 2 例，最终纳入 12 例。2 组儿童性别 ($\chi^2=0.248$, $P=0.619$)、年龄 ($t=0.159$, $P=0.875$) 比较差异均无统计学意义。

2.2 功能连接

2 组儿童 19 个通道脑功能连接情况见图 1。与健康对照组比较，IS 组脑网络连通性增强，其中 Fp2 与 F8 两通道之间的连接显示 IS 组显著大于健康对照组，团块 P 值为 0.033，连边 t 值为 4.21，差异有统计学意义。

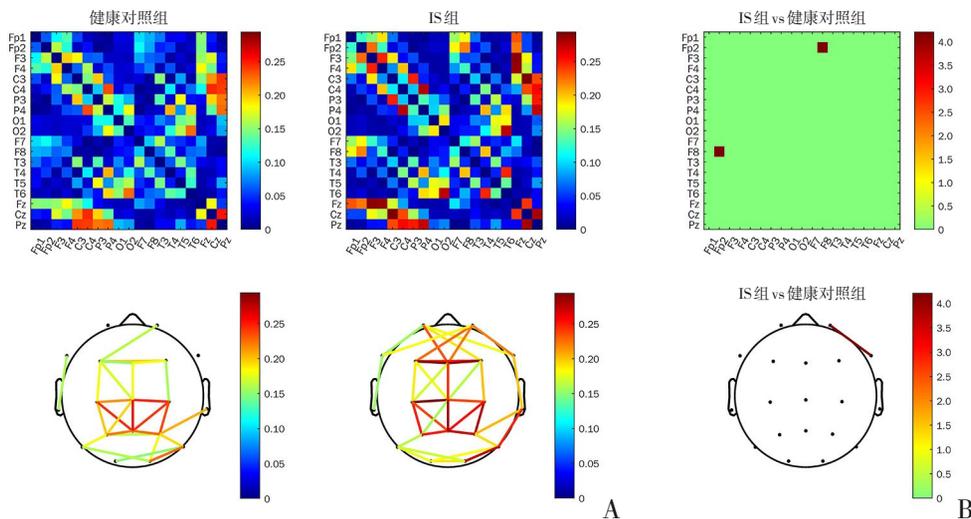


图 1 IS 组与健康对照组脑网络连接图 图 A：第一行矩阵图表示各通道之间的脑网络连接情况，第二行拓扑图显示连接强度大于 0.15 的通道。不同颜色表示不同的功能连接强度，其中红色系表示功能连接强度较强，蓝色系表示功能强度较弱，绿色系表示功能连接强度中等。图 B：健康对照及 IS 组间脑网络连接强度差异有统计学意义的通道。不同颜色表示不同的统计量 t 值，红色表示 IS 组功能连接强度大于健康对照组。

2.3 网络稳定性

比较 IS 组与健康对照组在不同长度时间窗口下的网络稳定性，结果发现，在 25~200 s 所有长度时间窗口下，IS 组网络稳定性均高于健康对照组 ($P < 0.05$)。见图 2。

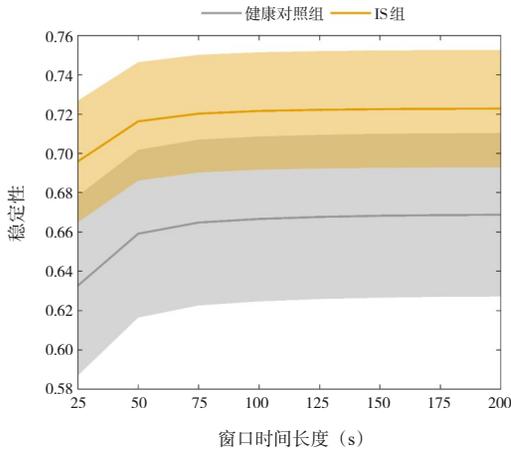


图 2 IS 组和健康对照组在不同长度时间窗口下的网络稳定性 健康对照组 (灰) 和 IS 组 (黄) 在不同长度时间窗口下的网络稳定性，实线表示每组的均值，阴影部分表示 95% 置信区间。

2.4 非线性动力学分析

IS 组仅在 Fz 电极上 EnSA 小于健康对照组，差异有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表 1。2 组儿童所有

电极上的 EnAP、EnPE、PLZC 比较差异均无统计学意义 (均 $P > 0.05$)，见图 3。

表 1 IS 组和健康对照组的各电极 EnSA 比较 ($\bar{x} \pm s$)

EnSA	健康对照组 (n=12)	IS 组 (n=14)	t 值	FDR 校正后 P 值
Fz	0.74 ± 0.07	0.59 ± 0.14	3.37	0.048
Cz	0.69 ± 0.06	0.59 ± 0.15	2.08	0.135
Pz	0.67 ± 0.03	0.59 ± 0.15	1.93	0.155
Fp1	0.79 ± 0.15	0.67 ± 0.20	1.73	0.182
Fp2	0.78 ± 0.13	0.69 ± 0.20	1.40	0.194
F3	0.85 ± 0.13	0.70 ± 0.22	2.09	0.135
F4	0.83 ± 0.10	0.73 ± 0.21	1.47	0.187
C3	0.81 ± 0.09	0.67 ± 0.20	2.21	0.135
C4	0.79 ± 0.08	0.68 ± 0.18	2.07	0.135
P3	0.75 ± 0.09	0.66 ± 0.17	1.60	0.187
P4	0.75 ± 0.07	0.66 ± 0.17	1.67	0.187
O1	0.78 ± 0.12	0.68 ± 0.27	1.15	0.261
O2	0.84 ± 0.17	0.68 ± 0.26	1.87	0.156
F7	0.82 ± 0.12	0.71 ± 0.24	1.46	0.187
F8	0.79 ± 0.12	0.69 ± 0.19	1.46	0.187
T3	0.97 ± 0.15	0.76 ± 0.22	2.75	0.106
T4	0.96 ± 0.15	0.83 ± 0.27	1.53	0.187
T5	0.89 ± 0.16	0.73 ± 0.20	2.23	0.135
T6	0.93 ± 0.16	0.82 ± 0.28	1.17	0.261

注: [Fz] 额中线; [Cz] 中央中线; [Pz] 顶中线; [Fp1] 左额极; [Fp2] 右额极; [F3] 左额; [F4] 右额; [C3] 左中央; [C4] 右中央; [P3] 左顶; [P4] 右顶; [O1] 左枕; [O2] 右枕; [F7] 左前颞; [F8] 右前颞; [T3] 左中颞; [T4] 右中颞; [T5] 左后颞; [T6] 右后颞。

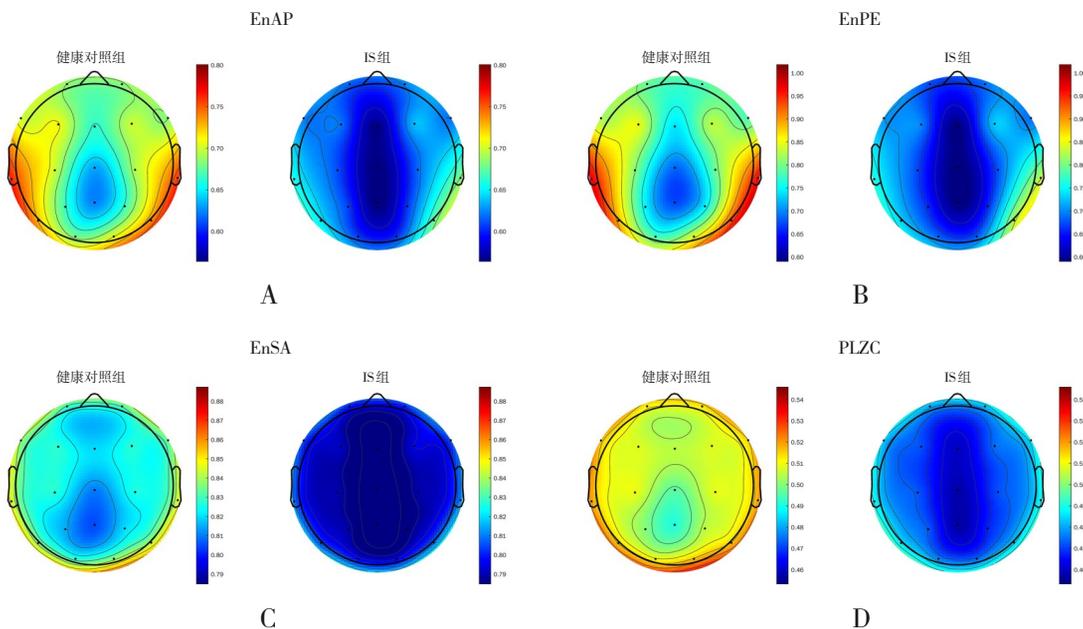


图 3 IS 组和健康对照组的组平均非线性动力学指标地形图 图 A、B、C、D 分别为 EnAP、EnPE、EnSA、PLZC 组均值地形图。每个图左侧为健康对照组，右侧为 IS 组，其中最大值为红色，最小值为蓝色。

3 讨论

IS 为最常见的婴儿期起病的癫痫性脑病，发作难以控制，并伴有严重的认知损伤^[4]。该病起病年龄多在生后 2 年内，高峰发病年龄为 3~7 月龄^[7]。生命早期是脑发育的关键时刻，因此 IS 对患儿远期认知功能影响可能超过疾病本身。Gaily 等^[8]对 IS 患儿进行长期随访发现，在痉挛发作控制且 EEG 正常后，10/15 患者存在认知缺陷，6/15 患者的精细运动功能和知觉发育出现延迟，精神疾病、多动行为亦多见。即使智力正常，仍可能存在特定的学习缺陷。因此探寻有效的脑功能评估方法，进行早期积极干预，对改善患儿预后具有重大意义。

随着功能磁共振成像、EEG 等技术的发展，脑部疾病与大脑区域之间功能连接异常的相关性被广泛关注，目前认为疾病状态时，正常脑网络受到破坏^[9]。Sunwoo 等^[10]对快速眼动睡眠期行为障碍患者的定量脑电进行研究，发现其脑功能连接显著增强，功率谱明显下降。EEG 在癫痫等发作性疾病诊断中应用广泛，而定量的 EEG 分析可以进行癫痫发作预测、药物治疗监测、认知评估等^[11-13]。

EEG 在 IS 患儿中应用广泛，其中高度失律或痉挛发作期脑电改变是痉挛诊断的重要依据^[14]。发作控制的患儿中，13% 的 IS 患儿目测 EEG 正常^[15]，此时可借助 EEG 的定量特征预测疗效及远期结局，如头皮脑电的高频振荡^[12]。本研究尝试探索 IS 患儿发作控制后的脑网络及非线性动力学特征，结果发现 IS 组与健康对照组间存在脑网络连接强度及稳定性的差异。IS 组网络连接强度大于健康对照组，其中 Fp2 与 F8 两通道之间的连接组间差异有统计学意义。既往研究亦发现痉挛患者有很强的网络连通性，且 IS 患儿的脑网络特点与治疗反应和长期预后相关^[6]。网络稳定性与网络间的交互作用有关。Chen 等^[16]对健康成人反刍思维状态脑网络稳定性研究发现，额顶控制网络稳定性上升，提示该网络与其他脑区之间交互的灵活性下降，表现为反刍思维时成人思维内容、形式单一和思考主题狭隘。本研究发现在 25~200 s 所有长度时间窗口下，IS 组网络稳定性均显著高于健康对照组。提示 IS 患儿脑区间交互的灵活性不足，可能与痉挛患儿癫痫控制后仍有不同程度的认知损伤有关。

脑电波具有很复杂的动力学特性。采用非线性动力学方法对脑电信号进行分析，在观测信号的复杂度方面比传统的时频域分析更加有效。常用的非线性动力学参数包括 EnAP、EnSA 等，这些物理概念应用在生物信号分析中，可以定量描述信号复杂度，为解释脑信号波动特征的生物学意义提供参照，也为深入理解大脑功能提供了更加可靠的神经生理学标志^[17]。本研究尝试使用 EnAP、EnSA、EnPE、PLZC 对 IS 组及健康对照组儿童的脑电复杂度进行分析，结果发现，IS 组与健康对照组在 Fz 电极上的 EnSA 差异有统计学意义，表现为 IS 组小于健康对照组。皮质复杂度代表神经活动的分化或多样性，皮质复杂度降低在生物学上代表信息共享或处理减少^[18]。故而推测癫痫控制、EEG 正常的 IS 患儿皮质信息处理能力下降，可能导致其学业、认知等能力缺陷。

综上所述，本研究发现少数预后良好的 IS 患儿仍存在脑网络及复杂度异常。相对于健康儿童，IS 患儿在发作控制后仍存在脑区间交互的灵活性不足，同时大脑皮质的信息共享减少。结合既往研究，该类患儿发作控制后仍存在学习能力差等问题，故推测脑电定量分析指标可作为 IS 脑功能状态的神经生物学标志物。

利益冲突声明：所有作者声明无利益冲突。

[参 考 文 献]

- [1] Pellock JM, Hrachovy R, Shinnar S, et al. Infantile spasms: a U. S. consensus report[J]. *Epilepsia*, 2010, 51(10): 2175-2189. PMID: 20608959. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2010.02657.x.
- [2] Sidenvall R, Eeg-Olofsson O. Epidemiology of infantile spasms in Sweden[J]. *Epilepsia*, 1995, 36(6): 572-574. PMID: 7555969. DOI: 10.1111/j.1528-1157.1995.tb02569.x.
- [3] Specchio N, Wirrell EC, Scheffer IE, et al. International League Against Epilepsy classification and definition of epilepsy syndromes with onset in childhood: position paper by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions[J]. *Epilepsia*, 2022, 63(6): 1398-1442. PMID: 35503717. DOI: 10.1111/epi.17241.
- [4] Perret EV, von Elm E, Lienert C, et al. Infantile spasms: does season influence onset and long-term outcome? [J]. *Pediatr Neurol*, 2010, 43(2): 92-96. PMID: 20610118. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2010.03.006.
- [5] Mandelbaum DE, Krawciw N, Assing E, et al. Topographic mapping of brain potentials in the newborn infant: the establishment of normal values and utility in assessing infants with neurological injury[J]. *Acta Paediatr*, 2000, 89(9): 1104-1110. PMID: 11071093. DOI: 10.1080/713794558.

- [6] Shrey DW, Kim McManus O, Rajaraman R, et al. Strength and stability of EEG functional connectivity predict treatment response in infants with epileptic spasms[J]. *Clin Neurophysiol*, 2018, 129(10): 2137-2148. PMID: 30114662. PMCID: PMC6193760. DOI: 10.1016/j.clinph.2018.07.017.
- [7] Pavone P, Striano P, Falsaperla R, et al. Infantile spasms syndrome, West syndrome and related phenotypes: what we know in 2013[J]. *Brain Dev*, 2014, 36(9): 739-751. PMID: 24268986. DOI: 10.1016/j.braindev.2013.10.008.
- [8] Gaily E, Appelqvist K, Kantola-Sorsa E, et al. Cognitive deficits after cryptogenic infantile spasms with benign seizure evolution[J]. *Dev Med Child Neurol*, 1999, 41(10): 660-664. PMID: 10587041. DOI: 10.1017/s001216229900136x.
- [9] 张琴芬, 杜春蔚, 杨逸倩, 等. 脑电功率谱密度及功能连接分析在新生儿缺氧缺血性脑病中的意义初探[J]. *中华新生儿科杂志*, 2021, 36(1): 8-13. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2096-2932.2021.01.003.
- [10] Sunwoo JS, Cha KS, Byun JI, et al. Abnormal activation of motor cortical network during phasic REM sleep in idiopathic REM sleep behavior disorder[J]. *Sleep*, 2019, 42(2): zsy227. PMID: 30445515. DOI: 10.1093/sleep/zsy227.
- [11] Höller Y, Helmstaedter C, Lehnertz K. Quantitative pharmacoelectroencephalography in antiepileptic drug research[J]. *CNS Drugs*, 2018, 32(9): 839-848. PMID: 30151652. PMCID: PMC6153969. DOI: 10.1007/s40263-018-0557-x.
- [12] Wang W, Li H, Yan J, et al. Automatic detection of interictal ripples on scalp EEG to evaluate the effect and prognosis of ACTH therapy in patients with infantile spasms[J]. *Epilepsia*, 2021, 62(9): 2240-2251. PMID: 34309835. DOI: 10.1111/epi.17018.
- [13] Tedrus GM, Negreiros LM, Ballarim RS, et al. Correlations between cognitive aspects and quantitative EEG in adults with epilepsy[J]. *Clin EEG Neurosci*, 2019, 50(5): 348-353. PMID: 30198328. DOI: 10.1177/1550059418793553.
- [14] 林希, 曾甲斌, 陈丽婷, 等. 婴儿痉挛症经 ACTH 治疗发作控制后脑电图对于复发的预测价值[J]. *福建医科大学学报*, 2021, 54(1): 33-35. DOI: 10.3969/j.issn.1672-4194.2021.01.007.
- [15] Riikonen RS. Favourable prognostic factors with infantile spasms[J]. *Eur J Paediatr Neurol*, 2010, 14(1): 13-18. PMID: 19362867. DOI: 10.1016/j.ejpn.2009.03.004.
- [16] Chen X, Yan CG. Hypostability in the default mode network and hyperstability in the frontoparietal control network of dynamic functional architecture during rumination[J]. *Neuroimage*, 2021, 241: 118427. PMID: 34311069. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2021.118427.
- [17] 李筱菁, 刘云青, 丁颖, 等. 多尺度样本熵对脑信号复杂度评估算法的修正[J]. *山东科技大学学报 (自然科学版)*, 2023, 42(1): 110-117. DOI: 10.16452/j.cnki.sdkjzk.2023.01.012.
- [18] Puglia MP, Li D, Leis AM, et al. Neurophysiologic complexity in children increases with developmental age and is reduced by general anesthesia[J]. *Anesthesiology*, 2021, 135(5): 813-828. PMID: 34491305. DOI: 10.1097/ALN.0000000000003929.

(本文编辑: 王颖)

(版权所有©2023 中国当代儿科杂志)