

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2018.12.003

· 论 著 ·

1 例 Alpers 综合征患儿的诊疗分析

杨锐¹, 彭丽琨², 何大可¹ (1. 上海交通大学医学院附属新华医院, 上海 200092; 2. 大理州人民医院, 云南大理 671000)

[摘要] 目的: 探讨 Alpers 综合征的诊疗特点。方法: 对 1 例 Alpers 综合征患儿的疾病演化过程进行临床观察, 并对该患儿实验室及影像学检查、基因突变情况、肝功能结果等进行分析。结果: Alpers 综合征患儿典型的临床特征为难治性癫痫、进行性肝损伤特别是应用丙戊酸后出现的急性肝功能衰竭、精神运动倒退及皮质盲。实验室检查表现为肝功能异常、脑脊液蛋白升高、血或脑脊液乳酸升高; 头部磁共振或 CT 扫描提示脑容积减少, 脑电图提示多灶起源的高波幅慢波、棘波/多棘波活动; 骨骼肌或肝脏组织活检可能发现线粒体 DNA 耗竭、多聚酶- γ 活性缺陷; POLG 基因测序可能发现相关位点的突变。结论: 该例患儿临床表现、脑电图及影像学特征、脑脊液生化方面的变化及 POLG1 基因突变与 Alpers 综合征高度一致。POLG 基因 c.1809G>C 的杂合核苷酸变异在 Alpers 综合征中首次报道, 可能与该患儿的发病密切相关。应注意早期识别诊断, 尽量避免使用丙戊酸或及时停用丙戊酸, 并采用左卡尼丁进行保肝治疗。

[关键词] Alpers 综合征; 难治性癫痫; 肝损伤; 多聚酶 γ

[中图分类号] R748

[文献标识码] A

[文章编号] 1672-108X(2018)12-0010-04

Diagnosis and Treatment for a Child with Alpers Syndrome

Yang Rui¹, Peng Likun², He Dake¹ (1. Xinhua Hospital Affiliated to Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai 200092, China; 2. Dali People's Hospital, Yunnan Dali 671000, China)

[Abstract] **Objective:** To explore the diagnosis and treatment characteristics of Alpers syndrome. **Methods:** The disease evolution process of a child with Alpers syndrome was observed clinically, and the results of laboratory and imaging examination, genetic mutation and liver function were analyzed. **Results:** The typical clinical features of Alpers syndrome were respectively refractory epilepsy, progressive liver injury, especially acute liver injury after valproic acid treatment, psychomotor regression and cortical blindness. Laboratory examination showed abnormal liver function, elevated cerebrospinal fluid protein, elevated blood or cerebrospinal fluid lactic acid. MRI or CT scan of the head indicated a decrease in brain volume, and EEG suggested high-wavelength slow wave, spike/multiple spike activity of multi-focal origin. Skeletal muscle or liver biopsy might reveal mitochondrial DNA depletion and polymerase- γ activity deficiency. POLG gene sequencing might reveal mutations at related sites. **Conclusion:** The clinical manifestations, electroencephalogram and imaging characteristics, biochemical changes in cerebrospinal fluid and the mutation of POLG1 gene were highly consistent with Alpers syndrome. The heterozygous nucleotide variation of the POLG gene c.1809G>C was first reported in Alpers syndrome and may be closely related to the onset of this disease. Attention should be paid to early identification diagnosis, so as to avoid using valproic acid or valproic acid in time and provide L-carnitine for hepatoprotective treatment.

[Keywords] Alpers syndrome; refractory epilepsy; liver injury; polymerase γ

Alpers 综合征 (Alpers-Huttenlocher 综合征) 是一种罕见线粒体疾病, 与 DNA 多聚酶 γ 1 (POLG1) 基因突变相关, 属于常染色体隐性遗传病。典型的临床表现为难治性癫痫, 精神、运动倒退和肝损伤, 尤其是应用丙戊酸后的急性肝衰竭。该病发病年龄为 1 个月 ~ 25 岁, 以婴幼儿常见, 多在 3 岁内死亡^[1]。该病在 1931 年被 Alpers 首次报道, 1976 年由 Huttenlocher 等系统总结了该疾病的肝脏特征、脑脊液特征, 并证实了早先关于该病常染色体隐性遗传的推测^[2-3]。2008 年包国新等^[4]通过基因突变分析确诊国内首例 Alpers 综合征。由于该病发病率低, 大多数儿童神经科医生对该病发病特点和进程的认识和了解并不多。本文将针对上海新华医院近期确诊的 1 例 Alpers 综合征的诊疗过程进行报道, 并结合文

献对该病的特点及研究进展进行总结。

1 病例资料

患儿男, 2 岁 4 个月起病, 体质量 14 kg, 因抽搐先后 3 次入院。

第 1 次因“间断抽搐 4 h”入院, 抽搐表现为四肢小幅抖动, 反应较前淡漠, 无双眼凝视, 无口吐白沫, 无大小便失禁, 抽搐呈间断性。家属诉患儿智力发育较同龄儿童迟缓。门诊予以苯巴比妥钠注射液抗惊厥治疗, 用药后, 家属诉患儿抖动较前有所减少, 但仍有抖动。以“抽搐待查、脑发育不全”入院。入院后持续泵入咪达唑仑 3 $\mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{min})$, 抽搐逐渐减轻。因该患儿有偏侧肢体抽搐持续状态, 且左侧肢体肌力下降 (左下肢肌力 III

作者简介: 杨锐 (1985.01-), 女, 博士, 主管药师, 主要从事儿科神经药理学研究, E-mail: yangr.2007@163.com。

通信作者: 何大可 (1974.01-), 男, 博士, 副教授, 主要从事儿科神经药理学研究, E-mail: hedake@xinhua.med.com.cn。

级,左上肢肌力Ⅲ级),脑电图、影像学未见明显异常,故补充诊断:偏侧惊厥-偏瘫-癫痫综合征(HHE 综合征)。后规律口服丙戊酸(4 mL,bid,po)、奥卡西平(3 mL,bid,po)、氯硝西泮(1 mg,bid,po)。患儿多次脑脊液蛋白>2 g/L,加用甲泼尼龙抗炎治疗。出院时患儿左手第 4 指和第 5 指仍有抽动,但发作次数较前减少,发作程度减轻。

第 2 次因“确诊 HHE 综合征 1 个月,近日抽搐加重”入院,入院后继续原抗癫痫治疗方案,由于患儿脑脊液蛋白仍较高,继续泼尼松抗炎治疗。出院时仍有左上肢抽动。

第 3 次因“反复抽搐 3 个月,加重 2 d”入院,表现为 2 d 前患儿出现每日有双眼凝视,持续约 1 min 自行缓解,每日出现 2~3 次,无发热、恶心、呕吐、皮疹、黄疸,以“HHE 综合征”收入住院。入院第 3 天辅助检查发现肝功能指标出现异常,后肝功能进行性损伤,丙戊酸减量并逐渐停用,并加用托吡酯抗癫痫治疗,保肝药物先后使用谷胱甘肽、左卡尼丁、熊去氧胆酸胶囊、丁二磺酸腺苷蛋氨酸。入院第 7 天诊断 Alpers 综合征,加用维生素 B₁ 片、维生素 B₂ 片、泛癸利酮片等线粒体疾病治疗药物。入院第 9 天,患儿昏睡中皮肤巩膜黄染明显,肝功能严重异常,血小板减少,病情危重;同时专科意见考虑 Alpers 综合征(线粒体病变),原发疾病预后差,可能恶化导致死亡,告知患儿家属,家属要求出院。出院时,患儿嗜睡状,反应差,呼吸尚平稳,口唇无绀,皮肤黄染,四肢末端温暖,无发热,无呕吐,上肢抽动明显。

既往史:智力发育较正常同龄小儿迟缓,母孕史及家族史正常。辅助检查结果如下。第 1 次入院:脑脊液蛋白 3 017 mg/L,脑脊液 IgG 65.7 mg/L;脑电图正常;头 MRI 示侧脑室后角旁白质信号异常,脱髓鞘改变不排除,部分脑沟显宽。血药浓度监测:丙戊酸 98 μg/mL,奥卡西平 12.53 μg/mL。第 2 次入院:丙戊酸血药浓度 90 μg/mL,脑脊液蛋白 2 521 mg/L;头 MRI 示双侧脑室稍大,脑沟增宽,轻度脑萎缩可能。第 3 次入院:丙戊酸血药浓度 128 μg/mL,血乳酸 8.5 mmol/L;肝胆胰脾超声示胆囊显示不清,胆囊区低回声,胆囊周围炎可能,肝内实质回声增强,胰、脾、双肾未见明显异常;基因检测报告示 POLG 杂合错义新突变。患儿第 3 次住院肝功能及 DIC 指标见表 1。

表 1 患儿第 3 次入院的肝功能及 DIC 指标

项目	指标	入院时	入院第 3 天	入院第 4 天	入院第 5 天
肝功能	ALT/(U/L)	52	49	53	30
	AST/(U/L)	101	131	-	84
	ALP/(U/L)	382	190	-	186
	TBIL/(μmol/L)	60.1	147.9	150.3	155.4
	DBIL/(μmol/L)	51.6	104.9	107.6	117.8
	白蛋白/(g/L)	24.8	38.7	-	28.2
	INR			3.52	30
DIC	APTT/s			101.2	84
	TT/s			>60	186
Child-Pugh 分级				C 级	C 级

3 讨论

Alpers 综合征又称 Alpers-Huttenlocher 综合征,属于常染色体隐性遗传的肝脑综合征,发病率约 1/100 000^[5]。发病年龄曲线是双峰型,最常见的发病年龄在 2~4 岁之间,范围从 3 个月到 8 岁不等;第二高峰是 17~24 岁。发病年龄在一定程度上与特定因素有关,比如多聚酶 γ 基因内的突变、环境因素如并发病毒感染等。虽有报道称 Alpers 综合征患儿在发病前会伴有发育迟缓,但也有研究发现 Alpers 综合征患儿在发病前可以是健康、无症状的^[6-7]。Alpers 综合征的具体诊断标准^[8]及本例患儿的相应情况见表 2。

表 2 Alpers 综合征的具体诊断标准及本例患儿的相应情况

诊断标准	本病例情况
(1)临床表现有难治性癫痫、精神运动倒退和肝损伤	均有表现
(2)无肝病及其他表现者,需 POLG 基因测序、肝组织活检、尸检进一步确诊	POLG 基因测序发现
(3)其他临床表现包括下列 11 条,须符合 2 条及以上	
①颅脑磁共振波谱分析提示 N-乙酰天门冬氨酸降低、肌酸正常、乳酸升高	未做
②头部磁共振或 CT 扫描提示脑容积减少	脑 MRI 提示脑萎缩
③脑脊液蛋白升高	多次脑脊液蛋白>2 g/L
④至少 1 次脑电图提示多灶起源的高波幅慢波、棘波/多棘波活动	脑电图提示多棘波
⑤皮层盲或视神经萎缩	未发现
⑥视觉诱发电位异常,而视网膜电图正常	未发现
⑦骨骼肌或肝脏线粒体 DNA 耗竭	未发现
⑧骨骼肌或肝脏聚合酶-γ 活性缺陷	未发现
⑨除外急性肝衰竭的情况,至少 1 次血或脑脊液的乳酸升高(>3 mmol/L)	至少 3 次乳酸>6 mmol/L
⑩肝细胞呼吸链测定实验提示单独电子传递链复合物Ⅳ缺陷或Ⅰ、Ⅲ、Ⅳ联合缺陷	未检测
(11)家族中有 1 个同胞被诊断为 Alpers 综合征	无

癫痫发作是 Alpers 综合征最显著的中枢神经症状,约 50% 的患者癫痫发作是先兆症状。癫痫发作意味着疾病的节奏变得迅速,生存期通常不超过 4 年^[9]。脑电图(EEG)表现和癫痫发作形式因人而异,其中枕叶癫痫最常见。癫痫样波形主要为尖峰/多重峰,可能位于枕后区的单侧或双侧。随着疾病的进展,癫痫发作会迅速演变为癫痫持续状态,或者连续的肌阵挛,且两者均为难治性^[10]。癫痫持续发作和缺乏有效的医疗控制手段也常常是导致该病死亡的直接原因。治疗 Alpers 综合征患儿难治性癫痫的新型抗癫痫药如拉莫三嗪、托吡酯、奥卡西平或左乙拉西坦并未表现出较传统抗癫痫药如苯巴比妥、苯妥英、卡马西平或扑米酮更好的疗效。然而,新型抗癫痫药镇静作用较轻,对肝脏的影响及药物相互作用较少,因此安全性较传统抗癫痫药好^[11]。该患儿以抽搐起病,年龄为 28 个月,起病前患儿智力发育

较同龄儿童迟缓,第2次入院头MRI显示双侧脑室稍大,脑沟增宽,轻度脑萎缩可能,脑电图表现为单侧枕叶的多棘波,脑脊液蛋白水平显著高于正常值,先后使用丙戊酸、奥卡西平、氯硝西洋、托吡酯进行抗癫痫治疗且疗效不佳,使用常规剂量丙戊酸2.5个月 after 出现肝功能异常并迅速发展为肝衰竭,自行出院后停用所有抗癫痫药物,患儿肝功能逐渐恢复,最终死因为无法控制的癫痫持续状态,上述过程与Alpers综合征非常一致。

肝功能损伤是Alpers综合征的另一个重要特征,也是该病致死的另一主要原因,丙戊酸可加速Alpers综合征患者肝功能损害的进程,接受丙戊酸钠治疗的情况下,肝功能障碍通常开始在2~3个月内,但可能会推迟6个月^[11]。研究发现未接受丙戊酸治疗的患者同样会出现相同的肝组织病理改变,包括结节增生、肝细胞丢失、胆管增殖、脂肪变、胆汁淤积^[12-13]。在未接受丙戊酸治疗的患者,出现肝功能损伤的时间因人而异,如果患者生存期足够长,最终会出现肝功能受损^[14-15]。研究显示左卡尼丁对肝功能损伤有益,且其几乎没有不良反应,因此一旦诊断Alpers综合征可立即使用,同时左卡尼丁也被首选用于治疗丙戊酸引起的肝功能损伤。由于在Alpers综合征中肝衰竭并非孤立事件,因此肝移植禁用于Alpers综合征患者^[11,16]。该患儿在使用丙戊酸后2.5个月出现肝功能异常,主要表现为肝酶轻度升高同时胆红素进行性升高,在短短1周的时间发展至肝功能重度损伤(Child-Pugh分级C级),且停药及加用常用保肝药谷胱甘肽、熊去氧胆酸、左卡尼汀等治疗后,在院期间肝功能仍进行性恶化。有报道在极少数情况下停用丙戊酸可能逆转其引起的功能障碍^[17],也有报道使用静脉左卡尼汀逆转早期丙戊酸钠诱导的肝功能衰竭^[18]。该患儿在院期间肝功能转归差可能与观察时间较短有关,电话随访家属反映出院后未使用保肝药情况下肝功能逐渐好转(肝功能具体指标不详)。

近年来,研究发现DNA多聚酶 γ 1(POLG1)基因突变与Alpers综合征密切相关^[19]。POLG位于15q25,编码线粒体DNA多聚酶 γ ,该蛋白在线粒体DNA复制与修复中起重要作用。已知的POLG基因突变大约200余种,可以是纯合突变,也可是杂合突变,后者更常见。除Alpers综合征外,该基因突变还可导致进行性眼外肌麻痹、感觉性共济失调、少年型脊髓小脑共济失调-癫痫综合征等多种不同表型的线粒体疾病。Alpers综合征常见的POLG基因突变为A467T、W748S、G848S和T914P,其中A467T占突变等位基因的40%。近年新发现的与Alpers综合征相关的POLG基因突变逐渐增多,但突变检出率很低^[6-7,14]。本例患儿基因检测发现POLG基因c.1809G>C的杂合核苷酸变异,该变异导致第603号氨基酸由Met变为Ile(p. Met603Ile),为错义变异。患儿父亲该位点未见异常,其母该位点为杂合子。该变异可能导致蛋白质功能受到影响,但其致病性尚未见文献报道。然而,Alpers综合征属于常染色体隐性遗传方式

(AR),对于该类遗传方式,单一杂合变异不会导致发病。由于该检测结果不能排除上述基因存在大片段变异的可能性(由于该患儿家属拒绝进一步进行相关基因检测,因此不清楚患儿是否存在大片段变异),考虑该患儿临床表现符合上述疾病特征,因此除所发现杂合变异外可能存在POLG基因大片段变异,与所发现杂合变异共同作用从而导致疾病发生。

Alpers综合征目前尚无有效治疗手段,仅限于对症治疗。难治性癫痫、丙戊酸诱导的急性肝衰竭是该病的主要致死原因。作为儿童神经内科医生及儿科临床药师,应提高对该病的认识,对于婴幼儿起病、有发育迟缓、脑脊液蛋白水平异常的癫痫患儿应特别注意,建议尽早行POLG基因的全面测序。早期诊断、避免使用丙戊酸引起急性肝衰竭对该病预后至关重要。

参考文献:

- [1] HARDING B N. Progressive 2 neuronal degeneration of childhood with liver disease (Alpers-Huttenlocher syndrome): a personal review [J]. Child Neurol, 1990, 5(4): 273-287.
- [2] ALPERS B J. Diffuse progressive degeneration of the gray matter of the cerebrum [J]. Archives of neurology & psychiatry, 1931, 25(3): 469-505.
- [3] HUTTENLOCHER P R, SOLITARE G B, ADAMS G. Infantile diffuse cerebral degeneration with hepatic cirrhosis [J]. Arch Neurol, 1976, 33(3): 186-192.
- [4] 包新华, 吴晔, 熊晖, 等. Alpers综合征的临床与病理特点及基因突变分析[J]. 实用儿科临床杂志, 2008, 23(24): 1911-1913.
- [5] NAVIAUX R K. Alpers syndrome [EB/OL]. Orphanet. http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=EN&Expert=726.
- [6] HORVATH R, HUDSON G, FERRARI G, et al. Phenotypic spectrum associated with mutations of the mitochondrial polymerase γ gene [J]. Brain, 2006, 129(Pt 7): 1674-1684.
- [7] UUSIMAA J, HINTTALA R, RANTALA H, et al. Homozygous W748S mutation in the POLG1 gene in patients with juvenile-onset Alpers syndrome [J]. Epilepsia, 2008, 49(6): 1038-1045.
- [8] NAVIAUX R K, NYHAN W J, BARSHOP B A, et al. Mitochondrial DNA polymerase gamma deficiency and mtDNA depletion in a child with Alpers syndrome [J]. Ann Neurol, 1999, 45(1): 54-58.
- [9] HARDING B N. Progressive neurological degeneration of childhood with liver disease (Alpers' disease) presenting in young adults [J]. J Neurol Neurosurg and Psych, 1995, 58(3): 320-325.
- [10] TULINIUS M H, HAGNE I. EEG findings in children and adolescents with mitochondrial encephalomyopathies: a study of 25 cases [J]. Brain and Develop, 1991, 13(3): 167-173.
- [11] RUSSELL P, BRUCE H, WILLIAM C, et al. Alpers-Huttenlocher syndrome: a review [J]. Pediatr Neurol, 2013, 48(3): 167-178.
- [12] 杜建民. 丙戊酸钠致特发性肝功能损害1例[J]. 儿科药理学杂志, 2008, 14(6): 59-60.
- [13] 傅大千, 蔡方成. 丙戊酸药物肝毒性的研究进展[J]. 儿科药理学杂志, 2004, 10(3): 10-13.

- [14] NGUYEN K V, SHARIEF F S, CHAN S S L, et al. Molecular diagnosis of Alpers Syndrome [J]. J Hepatol, 2006, 45(1): 108-116.
- [15] SIMONATI A, FILOSTO M, SAVIO C, et al. Features of cell death in brain and liver, the target tissues of progressive neuronal degeneration of childhood with liver disease (Alpers-Huttenlocher disease) [J]. Acta Neuropathol, 2003, 106(1): 57-65.
- [16] VIVO D C D, BOHAN T P, COULTER D L, et al. L-carnitine supplementation in childhood epilepsy: current perspectives [J]. Epilepsia, 1998, 39(11): 1216-1225.
- [17] MCFARLAND R, HUDSON G, TAYLOR R W, et al. Reversible valproate hepatotoxicity due to mutations in mitochondrial DNA polymerase gamma (POLG1) [J]. Arch Dis Child, 2008, 93(2): 151-153.
- [18] BOHAN T P, HELTON E, MCDONALD I, et al. Effect of L-carnitine treatment for valproate-induced hepatotoxicity [J]. Neurology, 2001, 56(10): 1405-1409.
- [19] EURO L, FARNUM G A, PALIN E, et al. Clustering of Alpers disease mutations and catalytic defects in biochemical variants reveal new features of molecular mechanism of the human mitochondrial replicase, Pol γ [J]. Nucleic Acids Res, 2011; 39(21): 9072-9084.
- (编辑:刘雄志)
(收稿日期:2018-05-18 修回日期:2018-07-06)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2018.12.004

• 论 著 •

不同剂量丙泊酚对儿童全身麻醉中血流动力学及复苏期的影响

宋伟, 田友芳, 胡兵, 许志发 (福建漳州正兴医院, 福建漳州 363000)

[摘要] 目的: 探讨不同剂量丙泊酚在儿童全身麻醉中的临床效果。方法: 86 例患儿按随机数表法分为对照组和研究组各 43 例。对照组给予大剂量丙泊酚麻醉, 研究组给予小剂量丙泊酚麻醉, 比较两组患儿复苏期质量、血流动力学、应激反应、并发症发生情况。结果: 研究组苏醒时间、镇静-躁动评分 (SAS) 及麻醉恢复室 (PACU) 停留时间均少于对照组, 差异有统计学意义 ($P > 0.05$), 两组拔管时间比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。两组患儿麻醉诱导前、插管前 1 min、插管后 1 min、切皮前 1 min、切皮后 1 min、手术探查时及手术结束时各时间点血流动力学值差异均有统计学意义 ($P < 0.05$); 两组患儿相同时间点血流动力学值差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。两组患儿各时间点心率及平均动脉压 (MAP) 变化差异均有统计学意义 ($P < 0.05$); 其中研究组患儿心率下降幅度较小, MAP 波动较平稳, 对照组患儿心率下降幅度较大, MAP 波动较大 ($P < 0.05$)。两组患儿均有低血压、心动过速或过缓等并发症发生, 组间并发症发生率比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。结论: 小剂量丙泊酚对儿童全身麻醉中的血流动力学的影响较小, 能够提高患儿复苏期质量, 增加麻醉安全性及有效性。

[关键词] 全身麻醉; 丙泊酚; 血流动力学; 复苏效果

[中图分类号] R726.1

[文献标识码] A

[文章编号] 1672-108X(2018)12-0013-04

Effects of Different Doses of Propofol on Hemodynamics and Resuscitation in Children during General Anesthesia

Song Wei, Tian Youfang, Hu Bin, Xu Zhifa (Fujian Zhangzhou Zhengxing Hospital, Fujian Zhangzhou 363000, China)

[Abstract] **Objective:** To explore the clinical effects of different doses of propofol on children during general anesthesia. **Methods:** Eighty-six children were divided into control group and research group via the random number table, with 43 cases in each group. The control group was given a high-dose of propofol anaesthesia, while the research group received a low-dose of propofol anaesthesia. The quality of resuscitation, hemodynamics, stress response and complications were compared between two groups. **Results:** The recovery time, sedation-incitement score (SAS) and staying time of the postanesthesia care unit (PACU) in the research group were all lower than those in the control group, and the differences were statistically significant ($P > 0.05$), and the decannulation time in two groups had no difference ($P > 0.05$). Differences of hemodynamics between two groups before induction of anesthesia, 1 min before intubation, 1 min after intubation, 1 min before incision, 1 min after incision, at the time of surgical exploration and at the end of surgery were statistically significant ($P < 0.05$), and there were no significant difference in hemodynamics between two groups at the same time point ($P > 0.05$). There were significant differences in heart rate and mean arterial pressure (MAP) between two groups ($P < 0.05$), among which, the heart rate of the research group was smaller, the MAP fluctuation of research group was stable, yet the heart rate of the control group decreased significantly with large fluctuation of MAP ($P < 0.05$). There was no significant difference in the incidence of complications between two groups ($P > 0.05$). **Conclusion:** Low-dose propofol has less effects on hemodynamics in children during general anaesthesia, which can improve the quality of children's resuscitation, and increase the safety and effectiveness of anesthesia.

[Keywords] general anesthesia; propofol; hemodynamics; resuscitation effects