

ANESTHESIOLOGY 中文版

2022 年 6 月刊
总第 6 期

Trusted Evidence: Discovery to Practice®

丙泊酚诱导的无反应性与脑网络相变有关

anesthesiology.org

The Official Journal of the American Society of Anesthesiologists

富博思
FOCUS:ANESTHESIOLOGY

博医学
BoMed

ANESTHESIOLOGY 中文版

原刊网址: <https://www.anesthesiology.org>
Editor-in-Chief
Evan D. Kharasch, M.D., Ph.D.
Duke University
Durham, NC
editorial-office@asahq.org



ANESTHESIOLOGY 中文版 编辑委员会

荣誉主编

黄宇光 俞卫锋

主编

米卫东

副主编 (以姓氏笔画为序)

马虹 王天龙 刘克玄 袁红斌 曹君利
董海龙 鲁开智 缪长虹

编委会秘书长兼副主编

刘艳红 易杰

编委 (以姓氏笔画为序)

刁玉刚	于永浩	马正良	王月兰	王东信
王秀丽	王英伟	王海云	王强	仓静
方向明	左明章	冯艺	朱涛	刘学胜
严敏	苏帆	苏殿三	李天佐	李文志
李师阳	李军	李洪	杨建军	吴安石
余剑波	闵苏	张加强	张良成	张铁铮
张野	陆智杰	陈世彪	陈向东	陈新忠
邵建林	罗艳	罗爱林	郑宏	思永玉
夏中元	顾卫东	柴小青	徐军美	徐铭军
郭向阳	郭政	黄文起	戚思华	韩如泉
黑子清				

致谢

宜昌人福药业
广州爱施健贸易咨询有限公司

Anesthesiology 中文版编辑部地址
北京市朝阳区朝外 MEN 写字中心 B 座 17 层
富博思市场咨询 (北京) 有限公司
联系电话: 86 (0) 10-8563 4221
邮箱: mayz@focus-insight.com

©2022 American Society of Anesthesiologists and Wolters Kluwer Health.

The material is published by Focus Insight Strategic Consulting (Beijing) Ltd with the permission of the American Society of Anesthesiologists and Wolters Kluwer Health. Focus Insight Strategic Consulting (Beijing) Ltd can freely distribute it to medical professionals within China. No part of this publication may be reproduced in any form, stored in a retrieval system or transmitted in any form, by any means, without prior written permission from Wolters Kluwer Health.

Opinions expressed by the authors and advertisers are not necessarily those of the American Society of Anesthesiologists, its affiliates, and the Publisher disclaims any liability to any party for the accuracy, completeness, efficacy, or availability of the material contained in this publication (including drug dosages) or for any damages arising out of the use or non-use of any of the material contained in this publication.

Although advertising material is expected to conform to ethical (medical) standards, inclusion in this publication does not constitute a guarantee or endorsement of the quality or value of such product or of the claims made of it by its manufacturer.

Chinese commentaries in this material are provided by Chinese experts and are not a translation of all or part of (Anesthesiology) original content, and the commentaries published in this material only represent the author, not the views of this journal/society/publisher.

2022 年美国麻醉医师协会和 Wolters Kluwer Health 版权信息。

本刊经美国麻醉医师协会 (ASA) 和 Wolters Kluwer Health 授权, 由富博思市场咨询 (北京) 有限公司出版。富博思市场咨询 (北京) 有限公司可以免费分发给中国的医疗专业人士。未经 Wolters Kluwer Health 事先书面许可, 不得以任何形式复制、存储在检索系统中或以任何形式、通过任何方式传播本刊的任何部分。

作者和广告商的意见不一定是 ASA 及其附属机构的意见, 出版商不对任何一方的准确性、完整性、有效性、或本刊所含材料的可用性 (包括药物剂量), 或因使用或不使用本刊所含任何材料而造成的任何损害承担任何责任。

尽管广告材料应符合道德 (医疗) 标准, 但本刊中的内容并不构成对此类产品的质量或价值或制造商对其提出的索赔的保证或认可。

本刊的中文翻译由中国专家提供, 并非全部或部分 (Anesthesiology) 原文内容的翻译, 本刊发表的观点仅代表作者, 不代表本期刊 / 协会 / 出版商的观点。



ANESTHESIOLOGY

Trusted Evidence: Discovery to Practice®

The Official Journal of the American Society of Anesthesiologists anesthesiology.org

Mission: Promoting scientific discovery and knowledge in perioperative, critical care, and pain medicine to advance patient care.

EDITOR-IN-CHIEF

Evan D. Kharasch, M.D., Ph.D.

Editor-in-Chief, ANESTHESIOLOGY

Department of Anesthesiology

Duke University

Durham, North Carolina

Tel: 1-800-260-5631

E-mail: editorial-office@anesthesiology.org

PAST EDITORS-IN-CHIEF

Henry S. Ruth, M.D., 1940–1955

Ralph M. Tovell, M.D., 1956–1958

James E. Eckenhoff, M.D., 1959–1962

Leroy D. Vandam, M.D., 1963–1970

Arthur S. Keats, M.D., 1971–1973

Nicholas M. Greene, M.D., 1974–1976

C. Philip Larson, Jr., M.D., 1977–1979

John D. Michenfelder, M.D., 1980–1985

Lawrence J. Saidman, M.D., 1986–1996

Michael M. Todd, M.D., 1997–2006

James C. Eisenach, M.D., 2007–2016

COVER ART

James P. Rathmell, M.D., Boston, Massachusetts

Annemarie B. Johnson,

Medical Illustrator, Winston-Salem, North Carolina

For reprint inquiries and purchases, please contact
reprintsolutions@wolterskluwer.com in North America, and
healthlicensing@wolterskluwer.com for rest of world.

Anesthesiology is abstracted or indexed in Index Medicus/MEDLINE, Science Citation Index/SciSearch, Current Contents/Clinical Medicine, Current Contents/Life Sciences, Reference Update, EMBASE/Excerpta Medica, Biological Abstracts (BIOSIS), Chemical Abstracts, Hospital Literature Index, and Comprehensive Index to Nursing and Allied Health Literature (CINAHL).

The affiliations, areas of expertise, and conflict-of-interest disclosure statements for each Editor and Associate Editor can be found on the Journal's Web site (www.anesthesiology.org).

CME EDITORS

Leslie C. Jameson, M.D.

Dan J. Kopacz, M.D.

EDITORIAL OFFICE

Ryan Walther, Managing Editor

E-mail: managing-editor@anesthesiology.org

Jennifer Workman, Peer Review Supervisor

Philip Jackson

Caitlin Washburn

ANESTHESIOLOGY Journal

1061 American Lane

Schaumburg, IL 60173-4973

Tel: 1-800-260-5631

E-mail: editorial-office@anesthesiology.org

WOLTERS KLUWER HEALTH PUBLICATION STAFF

Miranda Walker, Senior Publisher

Sara Cleary, Senior Journal Production Editor/Team Leader

Cheryl Stringfellow, Senior Journal Production Editor

Colette Lind, Journal Production Associate

Hilary Druker, National Account Manager

ASA OFFICERS

Randall Clark, M.D., President

Michael Champeau, M.D., President-Elect

Beverly K. Philip, M.D., Immediate Past President

Ronald L. Harter, M.D., First Vice-President

All articles accepted for publication are done so with the understanding that they are contributed exclusively to this Journal and become the property of the American Society of Anesthesiologists. Statements or opinions expressed in the Journal reflect the views of the author(s) and do not represent official policy of the American Society of Anesthesiologists unless so stated.

ANESTHESIOLOGY

Trusted Evidence: Discovery to Practice[®]

The Official Journal of the American Society of Anesthesiologists anesthesiology.org

Mission: Promoting scientific discovery and knowledge in perioperative, critical care, and pain medicine to advance patient care.

EDITOR-IN-CHIEF

Evan D. Kharasch, M.D., Ph.D., Durham, North Carolina

ASSISTANT EDITOR-IN-CHIEF

Michael J. Avram, Ph.D., Chicago, Illinois

EXECUTIVE EDITORS

Deborah J. Culley, M.D., Philadelphia, Pennsylvania

Andrew Davidson, M.B.B.S., M.D., Victoria, Australia

Jerrold H. Levy, M.D., Durham, North Carolina

James P. Rathmell, M.D., Boston, Massachusetts

EDITORS

Brian T. Bateman, M.D., Boston, Massachusetts

J. David Clark, M.D., Ph.D., Palo Alto, California

Amanda A. Fox, M.D., M.P.H., Dallas, Texas

Yandong Jiang, M.D., Ph.D., Houston, Texas

Sachin Kheterpal, M.D., M.B.A., Ann Arbor, Michigan

Martin J. London, M.D., San Francisco, California

Jamie W. Sleigh, M.D., Hamilton, New Zealand

Laszlo Vutskits, M.D., Ph.D., Geneva, Switzerland

STATISTICAL EDITOR

Timothy T. Houle, Ph.D., Boston, Massachusetts

ASSOCIATE EDITORS

Takashi Asai, M.D., Ph.D., Osaka, Japan

Beatrice Beck-Schimmer, M.D., Zurich, Switzerland

James M. Blum, M.D., Atlanta, Georgia

Chad Michael Brummett, M.D., Ann Arbor, Michigan

John Butterworth, M.D., Richmond, Virginia

Maxime Cannesson, M.D., Ph.D., Los Angeles, California

Maurizio Cereda, M.D., Philadelphia, Pennsylvania

Vincent W. S. Chan, M.D., Toronto, Canada

Steven P. Cohen, M.D., Baltimore, Maryland

Melissa L. Coleman, M.D., Hershey, Pennsylvania

Albert Dahan, M.D., Ph.D., Leiden, The Netherlands

Douglas Eleveld, M.D., Groningen, The Netherlands

Holger K. Eltzschig, M.D., Ph.D., Houston, Texas

Charles W. Emala, Sr., M.D., M.S., New York, New York

David Faraoni, M.D., Ph.D., Houston, Texas

Jorge A. Galvez, M.D., M.B.I., Omaha, Nebraska

Laurent Glance, M.D., Rochester, New York

Stephen T. Harvey, M.D., Nashville, Tennessee

Harriet W. Hopf, M.D., Salt Lake City, Utah

Vesna Jevtovic-Todorovic, M.D., Ph.D., M.B.A., Aurora, Colorado

Ru-Rong Ji, Ph.D., Durham, North Carolina

Cor J. Kalkman, M.D., Utrecht, The Netherlands

Meghan Lane-Fall, M.D., M.H.S.P., Philadelphia, Pennsylvania

Adam B. Lerner, M.D., Boston, Massachusetts

Kate Leslie, M.B.B.S., M.D., M.Epi., Melbourne, Australia

George A. Mashour, M.D., Ph.D., Ann Arbor, Michigan

Daniel McIsaac, M.D., M.P.H., Ottawa, Canada

Jane S. Moon, M.D., Los Angeles, California

Jochen D. Muehlschlegel, M.D., M.M.Sc., Boston, Massachusetts

Paul S. Myles, M.B., B.S., M.P.H., M.D., Melbourne, Australia

Peter Nagele, M.D., M.Sc., Chicago, Illinois

Mark D. Neuman, M.D., M.Sc., Philadelphia, Pennsylvania

Craig Palmer, M.D., Tucson, Arizona

Cyril Rivat, M.D., Montpellier, France

Jeffrey Sall, M.D., Ph.D., San Francisco, California

Warren S. Sandberg, M.D., Ph.D., Nashville, Tennessee

Alan Jay Schwartz, M.D., M.S.Ed., Philadelphia, Pennsylvania

Daniel I. Sessler, M.D., Cleveland, Ohio

Allan F. Simpao, M.D., M.B.I., Philadelphia, Pennsylvania

Nikolaos J. Skubas, M.D., Cleveland, Ohio

Ken Solt, M.D., Boston, Massachusetts

David A. Story, M.B.B.S., B.Med.Sci., M.D., Parkville, Australia

Michel Struys, M.D., Ph.D., Groningen, The Netherlands

Eric Sun, M.D., Ph.D., Palo Alto, California

ANESTHESIOLOGY

Trusted Evidence: Discovery to Practice®

The Official Journal of the American Society of Anesthesiologists anesthesiology.org

Mission: Promoting scientific discovery and knowledge in perioperative, critical care, and pain medicine to advance patient care.

BobbieJean Sweitzer, M.D., Fairfax, Virginia
Marcos F. Vidal Melo, M.D., Ph.D., Boston, Massachusetts
Jonathan P. Wanderer, M.D., M.Phil., Nashville, Tennessee
David S. Warner, M.D., Durham, North Carolina
Duminda N. Wijesundera, M.D., Ph.D., Toronto, Canada
Hannah Wunsch, M.D., M.Sc., Toronto, Canada
Michael Zaugg, M.D., M.B.A., Edmonton, Canada

VISUAL TEAM

Christina Boncyk, M.D., Nashville, Tennessee
Jorge A. Galvez, M.D., M.B.I., Omaha, Nebraska
Meghan Lane-Fall, M.D., M.S.H.P., Philadelphia, Pennsylvania
Daniel Larach, M.D., Nashville, Tennessee
Nicholas W. Markin, M.D., Omaha, Nebraska
Olivia Nelson, M.D., Philadelphia, Pennsylvania
James P. Rathmell, M.D., Boston, Massachusetts
Allan F. Simpao, M.D., M.B.I., Philadelphia, Pennsylvania
Jonathan Tan, M.D., M.P.H., M.B.I., Los Angeles, California
Naveen Vanga, M.D., Houston, Texas
Annemarie B. Johnson, Medical Illustrator, Winston-Salem, North Carolina
Terri Navarette, Graphic Artist, Schaumburg, Illinois

AUDIO TEAM

Jorge A. Galvez, M.D., M.B.I., Omaha, Nebraska
Young-Tae Jeon, M.D., Seoul, Korea
Yandong Jiang, M.D., Ph.D., Houston, Texas
Rie Kato, M.D., D. Phil., Kanagawa, Japan
James P. Rathmell, M.D., Boston, Massachusetts
Cyril Rivat, M.D., Montpellier, France
BobbieJean Sweitzer, M.D., Fairfax, Virginia
Henrique F. Vale, M.D., Jackson, Mississippi

SOCIAL MEDIA TEAM

Rita Agarwal, M.D., Palo Alto, California
Sean Barnes, M.B.A., M.D., Baltimore, Maryland
Gregory Bryson, M.D., B.Sc., M.Sc., Ottawa, Canada
Nabil Elkassabany, M.D., Philadelphia, Pennsylvania
Alana Flexman, M.D., Vancouver, Canada
Jorge A. Galvez, M.D., M.B.I., Omaha, Nebraska
Harriet W. Hopf, M.D., Salt Lake City, Utah
Ruth Landau, M.D., New York City, New York
Edward R. Mariano, M.D., M.A.S., Palo Alto, California
Emily Sharpe, M.D., Rochester, Minnesota
Sasha Shillcutt, M.D., M.S., Lincoln, Nebraska
Caitlin Sutton, M.D., Houston, Texas
Allan F. Simpao, M.D., M.B.I., Philadelphia, Pennsylvania
Ankeet Udani, M.D., M.S.Ed., Durham, North Carolina

ANESTHESIOLOGY 中文版

目 录

论著

围术期医学

丙泊酚诱导的无反应性与脑网络相变有关 1

Propofol-induced Unresponsiveness Is Associated with a Brain Network Phase Transition.

ANESTHESIOLOGY 2022; 136:420–33

李巍巍 译 吴卓熙 审 刘克玄 点评

点评 丙泊酚对大脑神经网络的调节

麻醉与大脑发育：问题与前路 15

Anesthesia and Developing Brains: Unanswered Questions and Proposed Paths Forward.

ANESTHESIOLOGY 2022; 136:500–12

马晓婧 译 彭丽桦 审 闵苏 点评

点评 麻醉与大脑发育：问题与前路

全身麻醉剖宫产孕妇插管困难的发生率和风险因素：一项多中心回顾性队列研究 24

Frequency and Risk Factors for Difficult Intubation in Women Undergoing General Anesthesia for Cesarean Delivery: A Multicenter Retrospective Cohort Analysis. ANESTHESIOLOGY 2022; 136:697–708

吴卓熙 译 袁开明 审 李洪 点评

点评 全身麻醉剖宫产孕妇插管困难的发生率和风险因素：一项多中心回顾性队列研究

呼气末二氧化碳用于诊断诱导后重度低血压患者的过敏反应..... 35

End-tidal Carbon Dioxide for Diagnosing Anaphylaxis in Patients with Severe Postinduction Hypotension. ANESTHESIOLOGY 2022; 136:472–81

易婷婷 译 律峰 审 李军 点评

点评 呼气末二氧化碳对全麻诱导后重度低血压患者过敏反应的诊断价值

硬膜外镇痛和结直肠癌手术复发：一项基于丹麦病例登记信息的回顾性队列研究 46

Epidural Analgesia and Recurrence after Colorectal Cancer Surgery: A Danish Retrospective Registry-based Cohort Study. ANESTHESIOLOGY 2022; 136:459–71

彭丽桦 译 郭永馨 审 张加强 点评

点评 硬膜外镇痛对结直肠癌手术肿瘤复发的影响

摘要

围术期医学

高氧和抗氧化剂对非心脏手术患者心肌损伤的作用：一项 2×2 析因、盲法、随机临床试验 ... 59

Hyperoxia and Antioxidants for Myocardial Injury in Noncardiac Surgery: A 2×2 Factorial, Blinded, Randomized Clinical Trial. ANESTHESIOLOGY 2022; 136:408–19

栾恩强 译 伊晓倩 审 苏帆 点评

点评 高氧和抗氧化剂——防治非心脏手术后心肌损伤的新视角？

脂质体布比卡因与标准布比卡因联合地塞米松用于肌间沟臂丛神经阻滞的比较：一项非劣效性试验 61

Interscalene Brachial Plexus Block with Liposomal Bupivacaine versus Standard Bupivacaine with Perineural Dexamethasone: A Noninferiority Trial. ANESTHESIOLOGY 2022; 136:434–47

任力 译 王倩 审

脂质体布比卡因用于肌间沟阻滞膈肌功能的评估：一项随机对照试验 62

Evaluation of Diaphragmatic Function after Interscalene Block with Liposomal Bupivacaine: A Randomized Controlled Trial. ANESTHESIOLOGY 2022; 136:531–41

王倩 译 任力 审

妊娠与硬膜外镇痛分娩对胃排空的影响：一项前瞻性对照研究 63

Pregnancy and Labor Epidural Effects on Gastric Emptying: A Prospective Comparative Study. ANESTHESIOLOGY 2022; 136:542–50

伊晓倩 译 白福海 审

硬脊膜穿破法与标准硬膜外技术用于肥胖产妇分娩镇痛质量的比较：一项双盲随机对照研究 ... 64

Quality of Labor Analgesia with Dural Puncture Epidural versus Standard Epidural Technique in Obese Parturients: A Double-blind Randomized Controlled Study. ANESTHESIOLOGY 2022; 136:678–87

郭永馨 译 刘艳红 审

自我报告的种族 / 民族与术中隐匿性低氧血症：一项回顾性队列研究 65

Self-reported Race/Ethnicity and Intraoperative Occult Hypoxemia: A Retrospective Cohort Study. ANESTHESIOLOGY 2022; 136:688–96

律峰 译 徐迎雪 审

疼痛医学

氯胺酮的致幻效应与镇痛效应相互关联 66

Ketamine Psychedelic and Antinociceptive Effects Are Connected. ANESTHESIOLOGY 2022; 136:792–801

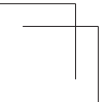
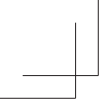
袁开明 译 易婷婷 审

经典文献回顾

意外发现：需要天时地利 67

Serendipity: Being in the Right Place at the Right Time. ANESTHESIOLOGY 2022; 136:823–6.

律峰 译 徐迎雪 审



ANESTHESIOLOGY

丙泊酚诱导的无反应性与脑网络相变有关

Propofol-induced Unresponsiveness Is Associated with a Brain Network Phase Transition

Rebecca M. Pullon, Catherine E. Warnaby, Jamie W. Sleight

翻译：河南省人民医院麻醉科 李巍巍；审校：陆军军医大学第二附属医院麻醉科 吴卓熙

编辑视角

关于本话题的已知内容

- 意识水平的变化与麻醉剂引起的中枢神经系统功能连接性的动态变化密切相关。
- 在数秒 - 数十秒的时间范围内进行测量时，丙泊酚可导致全部或局部大脑功能连接性的持续下降。
- 丙泊酚如何在较短（毫秒）和较长（分钟）时间尺度内影响神经网络动态学的问题仍需进一步探讨。

本文提出的新观点

- 给予 16 例受试者丙泊酚，在缓慢增加丙泊酚浓度的过程中，用脑网络动态学对宽频率范围和长时间尺度进行时间 - 空间脑电图分析。结果显示，向无躯体反应状态的转变与 α 频率网络相位同步性的突然上升相关，但也与网络耦合在长时间尺度上的瞬时激增和消失相关。
- 深度麻醉的特征是整个皮层的 α 波超同步和慢波功率包络不同步。
- 观察结果表明，丙泊酚麻醉与脑网络的连接性在频率和时间范围内的一系列变化有关，这些变化以网络行为的急剧和突然改变为特征。

摘要

背景：

清醒状态下的大脑可轻易在多种状态间进行转变，这意味着大脑或存在“临界状态”。麻醉药物可引起大脑临界状态的丧失，脑电图可发现这一变化。但目前有关脑网络连接性临界状态的研究较少。作者假设，丙泊

酚麻醉与频率和时间范围内脑网络连接性的突然变化和发散性变化有关——这是相变的特征，也是临界状态丧失的标志。

方法：

在既往报道研究的部分环节中，给予 16 例受试者丙泊酚，使药物在大脑中的浓度缓慢增加，随后评估受试者的行为学反应。使用基于四相位和包络振幅的功能连接指标，根据 31 通道脑电图数据（1 Hz-20 Hz）计算脑网络参数。所选指标的时间跨度较广（毫秒 - 分钟）。作者计算了每个功能连接参数的网络全局效率、聚类系数以及统计复杂性（Jensen-Shannon 散度），并将结果与电脑模拟的藏本网络模型的结果进行了比较。

结果：

进入麻醉状态后，2 Hz 包络振幅功率的网络全局效率出现严重减缓，随后突然大幅下降（中等时间范围 / 尺度的网络全局效率的均数 \pm 标准差从 0.64 ± 0.15 降至 0.29 ± 0.28 , $P < 0.001$ ；长时间范围 / 尺度的网络全局效率的均数 \pm 标准差从 0.47 ± 0.13 降至 0.24 ± 0.21 , $P < 0.001$ ），而 10 Hz 加权相位滞后指数的网络全局效率提高（ 0.30 ± 0.20 - 0.72 ± 0.06 , $P < 0.001$ ）。10 Hz 超同步（ 0.44 ± 0.13 - 0.23 ± 0.08 , $P < 0.001$ ）和 2 Hz 异步（ 0.73 ± 0.08 - 0.40 ± 0.13 , $P < 0.001$ ）网络状态的复杂性均降低。这些网络耦合模式与有序 - 无序相变的藏本模型结果一致。

结论：

在躯体反应即将丧失时，丙泊酚浓度的小幅度增加会导致长时间范围功率包络连接性丧失和 10 Hz 相位的连接性增加，这意味着脑网络相位发生转变。

(ANESTHESIOLOGY 2022; 136:420-33)

Mashour 和 Hudetz^[1] 以及 Lee 和 Mashour^[2] 的综述中提到, 丙泊酚会导致大脑功能连接性 / 耦合能力大范围改变, 这似乎与意识水平的变化密切相关。当使用功能磁共振成像来测量较长时间尺度内 (几秒 - 几十秒) 的脑功能连接性时, 会发现丙泊酚可以导致全脑和局部连接性的持续下降^[3,4]。然而, 当使用脑电图 (electroencephalogram, EEG) 在较短的时间尺度 (毫秒 - 秒) 内测量连接性时, 结果并不明确, 现有的研究报道了很多不一致的观察结果。一些研究发现连接性的降低程度很小, 或只是局部性降低^[5]; 大量研究发现前额 α 波 (8 Hz-12 Hz) 频率的明显增加与麻醉有关^[6,7]。因此, 同一麻醉药物可同时导致大脑区域之间的耦合和解耦合——这取决于所使用的频率、时间尺度及不同的参数。因此, 潜在的生物学解释大多都不尽相同, 且侧重于孤立的 EEG 现象。那么, 是否有一个单一的潜在过程以解释这些不同的观察结果呢?

大脑临界状态的概念可能是一个统一的解释框架。脑网络相变与机体行为的急剧变化和突然变化密切相

关。十多年来, 研究者一直认为清醒状态下的大脑通过自我组织使其网络动态趋近于一个网络相变点——即所谓的“扩展动态临界区”——这使得大脑可轻易在多种状态间进行转变^[8]。有多种方法可以推测临界状态的存在。通常, 研究人员试图证明在大脑的时空动态中存在幂律指数^[9,10]。但这一结论曾遭受质疑, 因为这些结果可以在不涉及任何临界状态的情况下复现^[11,12]。另一种方法是通过拟合多电极数据的自相关模型的特征模式来量化大脑的时空复杂性^[13,14]。作者认为, 麻醉与大脑动力学稳定相关, 这表明临界状态丧失。基于以上结果, 我们尝试了第三种研究方法: 如果清醒状态下的大脑位于一个临界的动态区域, 我们就可以通过增加丙泊酚浓度来促成相关区域的网络进行有序 - 无序的相变。Lee 等人最近的研究间接暗示了这一假设^[15]。为了验证此假设, 我们重新分析了既往实验^[16] 的 EEG 数据, 并将我们的结果与藏本模型的结果进行了比较。该模型由部分耦合的相位振荡器组成, 已成为理解大脑网络同步现象的原型框架^[15,17-19]。为了全面描述使用丙泊酚麻醉可

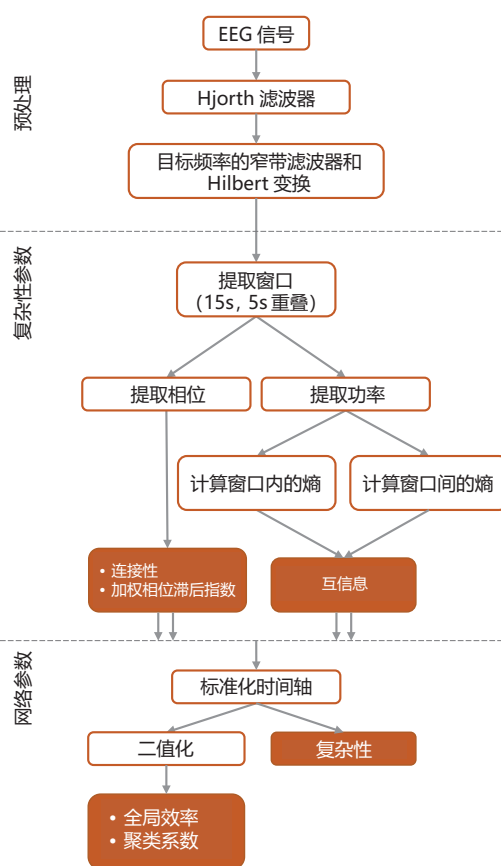


图 1. 方法学概述。对来自接受丙泊酚缓慢诱导并从丙泊酚麻醉中苏醒的受试者的 EEG 信号进行滤波和加窗。从每个 15 s 窗口中提取相位和功率信息, 以便使用三种不同的参数计算连接性。然后在参与者之间归一化时间轴, 并计算网络参数。

观察到的各区域脑网络水平的突发变化,我们连续记录了 1 Hz-20 Hz 范围内所有频率的功能连接性(连接图)和复杂性(复合图)高时间分辨率的演变,并使用四种不同的连接性参数,时间跨度从几十毫秒到几分钟,涵盖了所有区域的相位和功率包络测量,最后使用标准网络图论指数和 II 型复杂性测量进行总结。

材料和方法

数据采集

我们对既往英国牛津大学(2009 年 11 月 11 日-11 月 26 日)记录的 16 例健康成年受试者的 31 通道 EEG 麻醉数据集进行了再分析。该研究已获得伦理委员会批准,所有受试者均已签署知情同意书。麻醉诱导方式为经静脉注射丙泊酚,缓慢诱导,靶向预估浓度为 4 $\mu\text{g/mL}$ (40 min 后),之后随着丙泊酚浓度的降低,受试者逐渐苏醒。通过每 15 s 按压一次认知词任务的按钮来评估其躯体反应的丧失和恢复时间。Mhuircheartaigh 等人的研究描述了 EEG 慢波功率变化的更多细节。

EEG 预处理和分析

参考平均点位对 31 通道 EEG 进行标准化处理,并将其图像降采样至 125 Hz。将简单的 Hjorth 型空间滤波器应用于每个电极信号,减去三个周围电极的平均值,可减轻噪声、体积传导及全局共模信号的影响,并增强 EEG 信息的定位。使用三阶 Butterworth 滤波器对 EEG 信号进行带通滤波,在 1 Hz-20 Hz 的每个整数频率的两侧都有 0.75 Hz 的阻带。得到的信号经过 Hilbert 变换,相位和功率(单位:分贝)提取 15 s 窗口,前后重叠 5 s。

计算三种类型的连接性参数:相关性、加权相位滞后指数及互信息。相关性和加权相位滞后指数是对单个波相位敏感的短时间尺度参数(短于 5 s),互信息是在两个较长的时间范围内进行计算,捕获功率包络的耦合,即窗口内功率包络(中时间尺度互信息,约 15 s)和窗口间功率包络(长时间尺度互信息,长于 60 s)。这些是与功能磁共振成像获得的具有相似时间尺度的 EEG 参数。为了能在受试者之间进行比较,连接时间序列的时间轴被归一化以对齐丧失和恢复躯体反应的时间。我们统计汇总了网络全局效率、聚类系数及统计复杂性,重点关注两个特别感兴趣的频率:2 Hz(δ 波段)和 10 Hz(α 波段)。方法总结见图 1。

连接性参数

本研究使用了三个功能连接性参数:相关性、加权

相位滞后指数及互信息。相关性和加权相位滞后指数是基于相位的参数,用于评估特定频率下 EEG 通道之间的同步性。互信息是非线性相关性的量化。我们计算了 15 s 时间窗的连接性参数,每个双变量电极对有 5 s 重叠。由于所有参数都是对称的,因此我们的 31 通道 EEG 数据集有 465 个独特的电极对。

相关性 相关性用以衡量两个信号的瞬时相位彼此锁定的程度。如果一个信号的瞬时相位始终领先或滞后于另一个信号的瞬时相位,则认为相位已锁定,相关性等于 1;如果两个信号的相位领先或滞后关系完全独立,则相关性为 0。

加权相位滞后指数 相位滞后指数用以衡量两个信号之间的相位角差朝向复平面虚轴的正侧或负侧的程度。“加权”项是指远离 0 的相位差比接近 0 的相位差的权重更大。如果所有相位角差都在虚轴的同侧,则相位滞后指数为 1,相反则为 0。当两个电极测量来自同一源头的活动时会发生体积传导,因此相位滞后为 0 或 π ——这可能会使结果难以解释。为了减少体积传导的影响,计算中只考虑非零相位滞后。

互信息 互信息是衡量信号之间统计相关性的参数,有时也称非线性相关性。信号依赖性由香农熵评估,香农熵是变化中的信息量。互信息是每个信号中的熵减去信号间联合熵的总和。因为临界慢化是接近相变的特征,所以互信息被应用在 EEG 功率信息中以捕获中长时间尺度的网络耦合。窗口内互信息(中时间尺度互信息)衡量 15 s 窗口时间内的功率变化,窗口间互信息(长时间尺度互信息)衡量 20 个连续的 15 s 窗口的平均功率变化。窗口内相关性可以认为是互信息统计应用于带通滤波的 EEG 信号的包络而非信号本身。窗口间相关性量化了更长(205 s)时间间隔内的通道间互信息。因此,与相关性和加权相位滞后指数不同,互信息并不能证明单个波的空间同步性,而是反映了 EEG 功率缓慢增减的过程^[20]。它的缺点是频率分辨率较差,因为包络波动主要由底层宽带过程产生。互信息的绝对值取决于计算各种熵的直方图的面元大小的选择。我们从每个受试者的记录中随机抽取了 100 个 2 s 样本,并使用 Freedman-Diaconis 规则计算了面元宽度。这具有个体间归一化效应。

网络参数

图论是一种数学框架,将复杂网络描述为具有节点(也称顶点)和边(节点之间的连接)的图。在由 EEG 数据构建的大脑网络中,节点是电极,边是连接值^[21]。对图论量化最简单的应用是二进制(即,显著

连接的存在)，这也是我们在本文中采用的方法。我们选择了每个受试者的整个 EEG 数据中的第 75 个百分位数据作为所有连接性参数的适当阈值。选择这一阈值以实现完全连接和完全断开的网络极端之间的平衡。第 60 个-第 85 个百分位数间选择阈值可得出稳定的结果。每个功能连接性量化进行了两次图论量化计算：作为网络集成量化的全局效率计算和作为衡量局部效率或网络隔离的聚类系数计算。我们还发现许多其他图论参数（如局部效率、传递性、路径长度、模块化等）与所选参数一样可以给出相似的结果。有关图论量化的更多信息，请参阅 Tognoli 和 Kelso 的文章^[22]。需要注意的是，可为单个节点（电极，下标 i ）和整个网络定义相应的量化参数。

全局效率 全局效率（global efficiency, GE）有时也称节点效率，可以计算从节点 i 到其他所有节点的逆最短路径长度的平均值。全局效率为 0 表示电极之间没有连接；全局效率为 1 表示每个电极都与其他电极直接连接。以 d_{ij} 作为节点 i, j 的最短路径长度，Rubinov 和 Sporns^[23] 采用下列公式描述具有 N 个节点的网络的 GE：

$$GE = \frac{1}{n} \sum_{i \in N} GE_i = \frac{1}{n} \sum_{i \in N} \frac{\sum_{j \in N, j \neq i} d_{ij}^{-1}}{n-1}$$

聚类系数 节点的聚类系数（clustering coefficient, CC）用来衡量一个节点的连接中有多少个相互连接。例如，在社交网络中，如果一个人的朋友是彼此的朋友，那么他们的聚类系数就很高；如果他们的朋友分散在世界各地并且彼此不认识，则他们的聚类系数很低。高聚类系数表示高局部效率。如果 k_i 是电极 i 的超阈值连接数，且 t_i 是该电极周围的三角形数，则 CC 的计算公式如下：

$$CC = \frac{1}{n} \sum_{i \in N} CC_i = \frac{1}{n} \sum_{i \in N} \frac{2t_i}{k_i(k_i - 1)}$$

复杂性

复杂性的定义有很多^[24]。在 II 型复杂性的定义中最大复杂性点位于纯随机性和严格顺序之间（即在这两个极端情况下，复杂性都较低）^[25,26]。一种常见的方法是评估系统的随机性（H）和系统与其最大无序的距离（D）。这种所谓的统计复杂性（statistical complexity, Cx）是通过 H 乘以 D 得出的^[27]。我们使用归一化的香农熵作为随机性（H）的量化，并将 Jensen-Shannon 散度作为不平衡（D）。可通过输入四个连接性参数中的任意一个来计算复杂性。

临界状态

采用著名的可耦合相位的振荡器网络藏本模型作为框架来解释我们的发现，还可以将连接性的变化与复杂性和临界状态联系起来，并以此了解大脑网络动态学的基本拓扑结构^[28,29]。这三个核心概念是我们观察的基础。我们的模型已在 MATLAB 数学软件（迈斯沃克有限公司，美国）中实例化，代码改编自 <https://www.math.leidenuniv.nl/scripties/BSC-Zeegers.pdf>。它由 500 个振荡器节点组成，每个节点的相位都根据其自身的内部频率（从 Lorentzian 概率密度函数得出）和与其他振荡器的耦合强度演变。耦合强度在 0-8 的范围内 50 步进行调整，以模拟丙泊酚诱导的局部皮层效应。我们对每个耦合强度的 10,000 个数据点进行了 20 次运算（丢弃前 2,000 个点）。模型的输出是一个时间序列，其幅度取决于振荡器的同步性——即阶参数。这类似于 EEG 网络的全局效率。采样率随机设置为 100 Hz，使得频率峰值在 1 Hz-40 Hz 范围内，与 EEG 相当。在滞后 1,000 个时间点的 1,000 个点的窗口之间计算长时间尺度互信息。

统计分析

除非另有说明，否则数据均以平均值 \pm 标准差来表示，以平均值（95% 置信区间 [confidence interval, CI]）变化来表示受试者的变化。所有检验均为双尾检验，显著性差异水平为 $P < 0.05$ 。用重复测量方差分析评估全局效率、聚类系数及复杂性随时间变化的差异性。选择五个时间段代表麻醉的每个阶段：（i）麻醉诱导期，（ii）躯体反应丧失后，（iii）最深麻醉期，（iv）躯体反应恢复前，（v）苏醒期。每个网络参数和频带都是单独建模的。随后用 Bonferroni 校正法进行多重比较。为了确定长时间尺度互信息中躯体反应丧失 / 恢复的差异性，我们在时间点（i）和躯体反应丧失以及躯体反应恢复和时间点（v）之间进行了配对 t 检验。由于是对以前收集数据的重新分析，故无法进行正式的功效分析。然而，这项研究是关于麻醉后反应丧失（发生在每个受试者中）的研究，我们预计任何假定的反应丧失网络指数都会有明显的、一致的变化，这些变化在 16 例受试者中的多数都存在——而且发生变化的受试者的数量将使方差的合理估算成为可能。EEG 数据和 MATLAB 程序可通过联系作者获得。

结果

丙泊酚诱导的网络耦合变化

表 1 和图 2 以“连接图”的形式显示了丙泊酚诱导

表 1. 每个时间点连接性的全局效率 (均值 ± 标准差)

时间点	连接性	加权相位滞后指数	中时间尺度互信息	长时间尺度互信息
2 Hz				
(i) 麻醉诱导期	0.57±0.06	0.63±0.11	0.64±0.15	0.47±0.13
(ii) 躯体反应丧失后	0.52±0.10	0.55±0.11	0.14±0.21	0.29±0.25
(iii) 最深麻醉期	0.50±0.14	0.46±0.15	0.29±0.28	0.24±0.21
(iv) 躯体反应恢复前	0.55±0.08	0.50±0.12	0.13±0.18	0.29±0.23
(v) 苏醒期	0.51±0.09	0.60±0.09	0.75±0.06	0.58±0.20
10 Hz				
(i) 麻醉诱导期	0.34±0.14	0.30±0.20	0.36±0.32	0.37±0.20
(ii) 躯体反应丧失后	0.55±0.09	0.57±0.17	0.08±0.10	0.25±0.19
(iii) 最深麻醉期	0.65±0.04	0.72±0.06	0.56±0.28	0.24±0.13
(iv) 躯体反应恢复前	0.57±0.05	0.59±0.13	0.16±0.2	0.28±0.22
(v) 苏醒期	0.35±0.09	0.27±0.13	0.55±0.2	0.51±0.17

的功能连接性的变化，通过网络参数进行汇总，并在 16 例受试者（8 例女性）中取平均值。与普遍的光谱图（补充数据图 1，<http://links.lww.com/ALN/C765>，显示每例受试者的各个连接图）类似，这是一个时间与频率相对应的颜色图。图 3 显示了这些连接图 2 Hz 和 10 Hz 的相变轨迹及其差异性，聚类系数的变化模式类似于全局效率的模式——除了聚类系数远低于加权相位滞后指数连接图的全局效率（似乎可由算法中的上述体积传导减少的部分进行预估）。

清醒状态的特点是所有功能连接的局部和全局网络

效率处于中等水平。这与同质且集成良好的网络是一致的。在躯体反应丧失期间，连接性发生了一系列剧烈而又复杂的动态变化，丙泊酚效应部位浓度变化相对较小——通常在约 0.2 μg/mL-0.4 μg/mL 的范围内。这些都反映在躯体反应的恢复上。然而，这些结果是随关注频率的变化而变化的（补充数据图 1，<http://links.lww.com/ALN/C765>）。对于 2 Hz 和 10 Hz 轨迹，时间点 i-v 之间全局效率变化有统计学差异，如图 3 所示（补充数据图 1 中的 P 值，<http://links.lww.com/ALN/C765>）。

相位衍生参数 相关性和加权相位滞后指数是相似的。

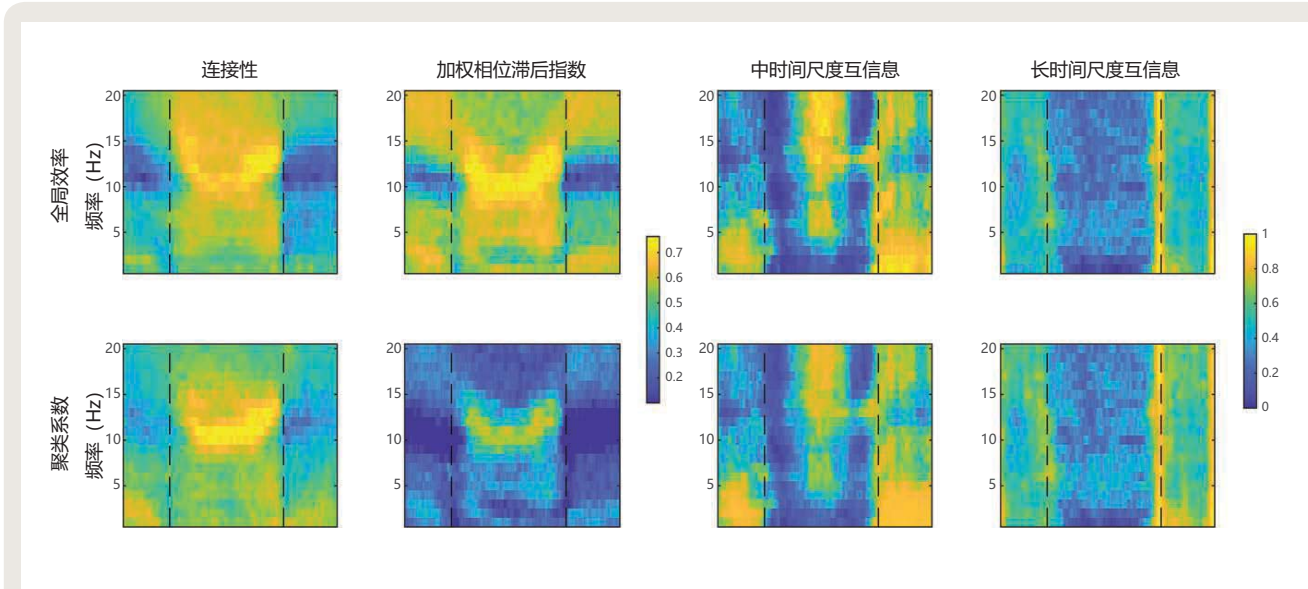
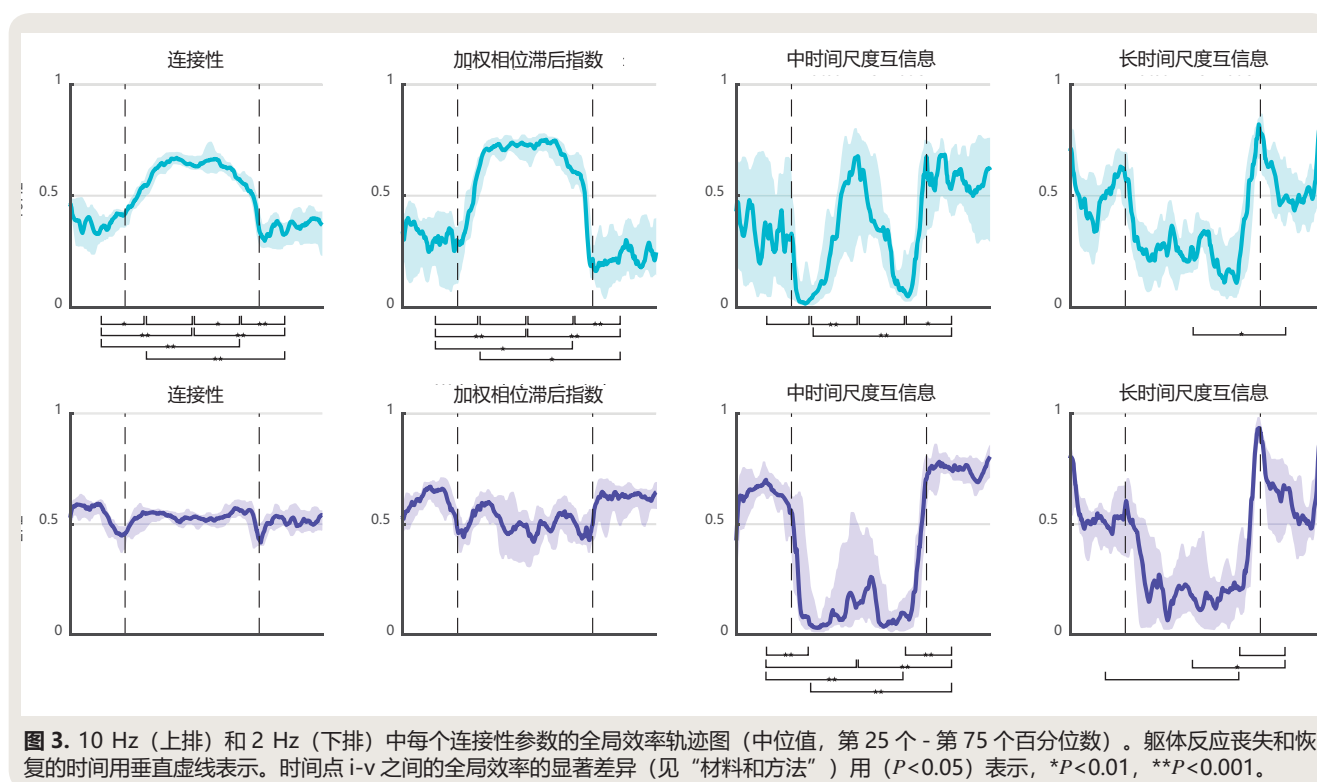


图 2. 连接性、加权相位滞后指数、中时间尺度互信息及长时间尺度互信息连接性参数（列）的全局效率（顶行）与聚类系数（底行）的连接图。连接性计算每个电极，以形成节点网络，然后使用全局效率和聚类系数对网络的一个方面进行汇总。所有受试者（n=16）的平均值如图所示。躯体反应的丧失和恢复由垂直虚线表示。x 轴表示的时间范围是经归一化的，这使得每个受试者的躯体反应丧失和恢复时间相对应。图 3 示 2 Hz 和 10 Hz 下的二维轨迹。



低频和特高频 (>15 Hz) 未显示丙泊酚的网络效率有任何显著变化。10 Hz 附近的频率 (α 波段) 显示, 躯体反应性丧失前后的全局效率显著提高 (受试者内平均增加量 [95% CI], 0.27 [0.11-0.43], 10 Hz 加权相位滞后指数 $P=0.022$), 当丙泊酚浓度达到预估峰值时这一结果进一步增加 (平均额外增加量 [95% CI], 0.15 [0.06-0.24], $P<0.001$)。在苏醒期间, 这种模式发生了逆转, 在连接图中显示为黄色的“微笑” (图 2, 左两列)。图 4 示这些结果在大脑中存在区域差异。10 Hz 加权相位滞后指数网络效率的初始增加主要发生在额叶和前额叶皮层, 然后随着麻醉加深而扩大到包括后额叶皮层。

以功率包络为基础的参数 所有频率中, 两个互信息参数的变化最初是相同的。在躯体反应丧失前后的 10 Hz 的中等时间尺度互信息中, 网络效率降低 (平均降低值 [95% CI], -0.28 [-0.45- -0.11], $P=0.032$), 长时间尺度互信息瞬间达峰。然而, 这其中存在频率梯度, 其中较高频率 (>10 Hz) 比较低频率更早 (即在较低的麻醉剂浓度下) 达到峰值。在图 2 中可看到诱导和苏醒过程中出现的小 V 形。在接下来的几分钟内, 中、长时间尺度互信息的网络效率在所有频率下几乎降至零。随着麻醉的进一步加深, 中等时间尺度互信息的网络效率显示出高频的二次增加 (0.48 [0.33-0.63], $P<0.001$, 10 Hz)。我们推测这可能与相位幅度频率间耦合的开始

有关。所有长时间尺度互信息频率的网络效率仍然很低, 但患者间差异很大。在躯体反应恢复时, 长时间尺度互信息显示所有频率的另一个瞬间达峰, 大于躯体反应丧失时的峰值 ($P<0.001$)。

图 4 强调了丙泊酚降低了 2 Hz 频率中局部和全局效率之间的空间异质性这一事实。在清醒状态下, 覆盖额叶和前额叶皮层区域的电极的全局效率最大, 而后额叶区域的聚类系数最大。两者都在无反应期间丧失, 这与先前描述的失去远距离前后沟通的观察结果一致^[30,31]。

总之, 对于较慢的频率和时间尺度, 丙泊酚麻醉与功率包络网络连接性的大幅、突然丧失有关, 但也与 α 频率网络相位耦合的共存增加有关。这表明丙泊酚麻醉增加了大脑中单个 α 波的同步性, 而丙泊酚诱导的慢波同步性的降低是功率包络水平而非单个波的水平。较高频率的中期功率包络仅在丙泊酚浓度最高时才开始变得同步。

丙泊酚诱导 II 型复杂性降低的证据

表 2 和图 5 显示 2 Hz 和 10 Hz 网络复杂性参数的变化。躯体反应丧失后, 上述明显增加的 10 Hz/ α 网络相位同步化与 10 Hz 相关复杂性 ($P=0.005$) 和加权相位滞后指数复杂性 ($P=0.01$, 图 5, 第 1 行, 第 1 列和第 2 列) 的伴随降低有关。在丙泊酚浓度达到最高时,

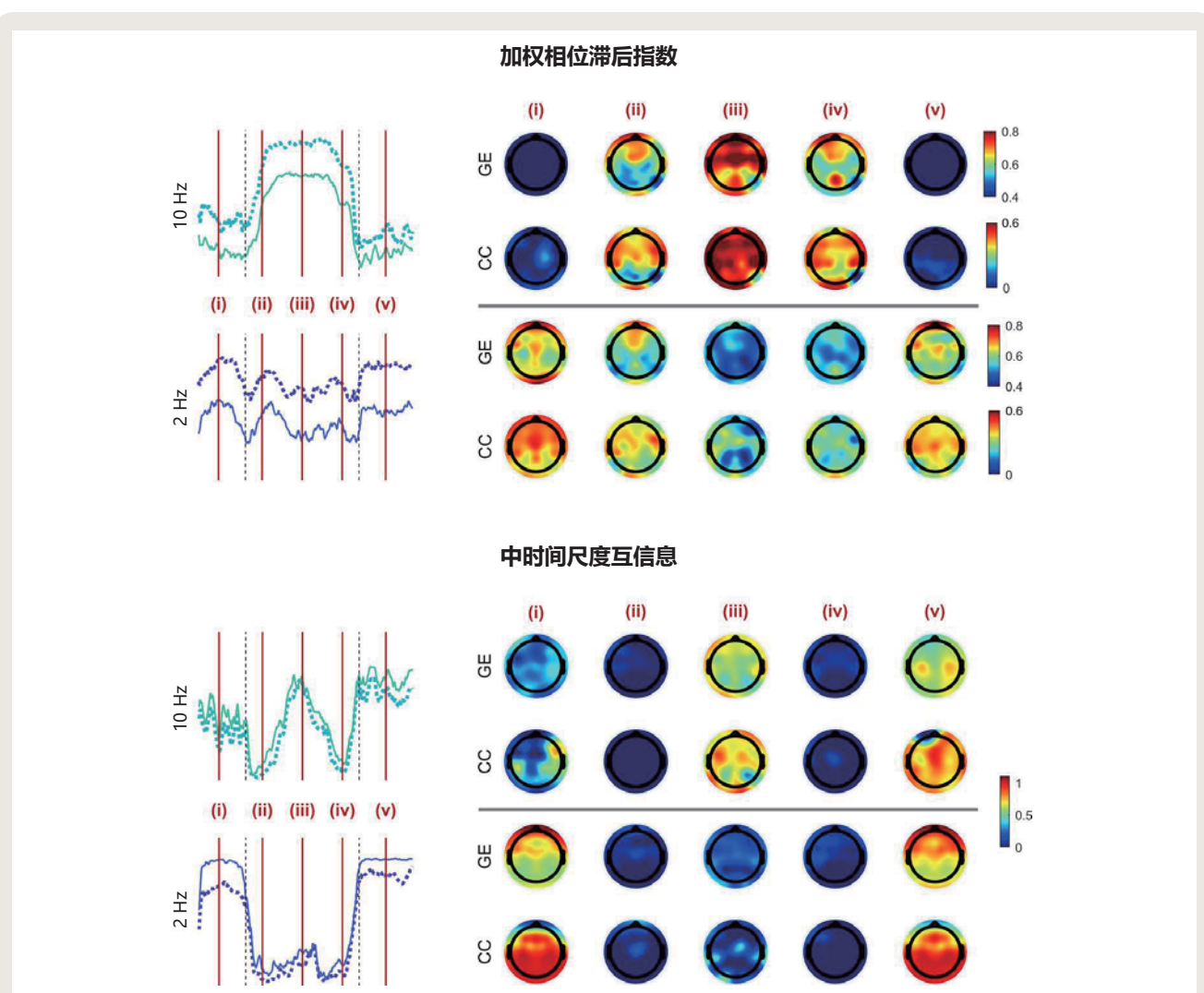


图 4. 时间点 i-v, 2 Hz 和 10 Hz 的加权相位滞后指数和中时间尺度互信息的功能连接性的位置分布变化图 (见“材料和方法”)。每个时间点的图形为俯视位, 上方为鼻子所在位置。颜色代表特定皮层位置和时间点的平均总体效率和聚类系数的计算结果。

复杂性进一步降低 ($P=0.003$)。相反, 在躯体反应丧失后, 2 Hz 的功率包络网络耦合的丧失也被视为中等时间尺度互信息复杂性的降低 ($P<0.001$, 图 5, 第 2 行, 第 3 列)。对于 2 Hz 的加权相位滞后指数和 10 Hz 的包络测量, 复杂性的变化最小。

图 6 显示了复杂性相对于全局效率相位示例。10 Hz 频率的复杂性与加权相位滞后指数全局效率呈负相关, 而与 2 Hz 中等时间尺度互信息全局效率呈正相关。

丙泊酚诱导的临界状态丧失的证据

尽管有许多方法可以间接表明清醒状态下的大脑的网络动态学位于临界状态, 但接近网络相变是一种病理学特征, 我们的结果表明, 某种类型的网络相变围绕着反应性的丧失和恢复。在躯体反应丧失前后, 我们发现了长时间尺度互信息的短暂增加, 然后是相关性的突然

丧失, 我们将其视为临界慢化现象的证据, 该现象是接近网络相变的特征。低频和功率包络的这种相关性丧失与 α 波段相位参数 (相关性和加权相位滞后指数) 的相关性增加相关, 表明类型更复杂的相变正在发生。这在本质上与网络相变现象的原型——藏本模型相同。

图 7 为藏本模型的局部耦合强度与相关性的典型关联图。值得注意的是, 当局部耦合强度的值为 2 时, 会出现一个临界点。超过该点的振荡器间耦合强度的增加会导致网络中出现的有序数量的突然增加——这个变化可以通过增加振荡器平均相关性 (二阶网络相变) 来测量。因此, EEG 通道之间相关性的全局效率是一个可行的、实验上可测量的顺序参数 (黑线部分)。临界点周围相关性的缓慢增加是网络临界慢化的表现, 与来自实验数据的窗口间互信息统计结果相同。即使在这个简

表 2. 每个时间点连接参数的统计复杂度

时间点	连接性	加权相位滞后指数	中时间尺度互信息	长时间尺度互信息
2 Hz				
(i) 麻醉诱导期	0.64±0.16	0.43±0.10	0.73±0.08	0.66±0.13
(ii) 躯体反应丧失后	0.60±0.08	0.48±0.08	0.47±0.08	0.45±0.06
(iii) 最深麻醉期	0.58±0.08	0.44±0.09	0.40±0.13	0.49±0.09
(iv) 躯体反应恢复前	0.55±0.10	0.39±0.09	0.44±0.07	0.45±0.06
(v) 苏醒期	0.66±0.17	0.51±0.11	0.63±0.17	0.59±0.12
10 Hz				
(i) 麻醉诱导期	0.60±0.08	0.44±0.13	0.50±0.12	0.49±0.08
(ii) 躯体反应丧失后	0.47±0.09	0.32±0.08	0.53±0.10	0.47±0.08
(iii) 最深麻醉期	0.36±0.08	0.23±0.08	0.51±0.13	0.48±0.10
(iv) 躯体反应恢复前	0.45±0.09	0.31±0.10	0.53±0.12	0.46±0.07
(v) 苏醒期	0.59±0.07	0.44±0.13	0.53±0.09	0.50±0.09

单模型中，增加的高频振荡器相关性也可以与降低的窗口间互信息（长时间尺度互信息，红线部分）共存——与我们在丙泊酚诱导的无反应期间实验结果一致。

讨论

大脑是大量神经元和相关细胞的协作体，因此需要应用一些统计力学公式。在统计力学中，术语“相变”对应机体行为的突然变化。在大脑中，神经元层面的效应将驱动大规模的网络动态学，但这些不仅仅是小规模生物效应的总和。观察到的大脑网络连接性的大规模变化受制于描述复杂系统的传统动力学方程。随着丙泊酚

浓度的增加，我们看到了两种清晰的模式：大脑似乎同时显示出 α 波超同步和 δ 波功率包络的断裂，并且超同步和断裂都导致网络 II 型复杂性降低。此外，即使丙泊酚浓度发生小幅度变化，也可诱导反应性丧失和恢复的突然发生，并显示出与网络有序 - 无序相变一致的模式。这种相变模型的生物学意义在于它似乎为不同的耦合现象提供了一个合理的解释。我们认为这种解释存在于大脑网络层面。我们的研究结果补充了既往研究的空缺（对电极水平的分析），该结果提示意识转变的标志是本征模式转变为负值^[14]、相位滞后熵减少^[15]及网络滞后^[17]。在网络相变框架下，这些观察结果是可以

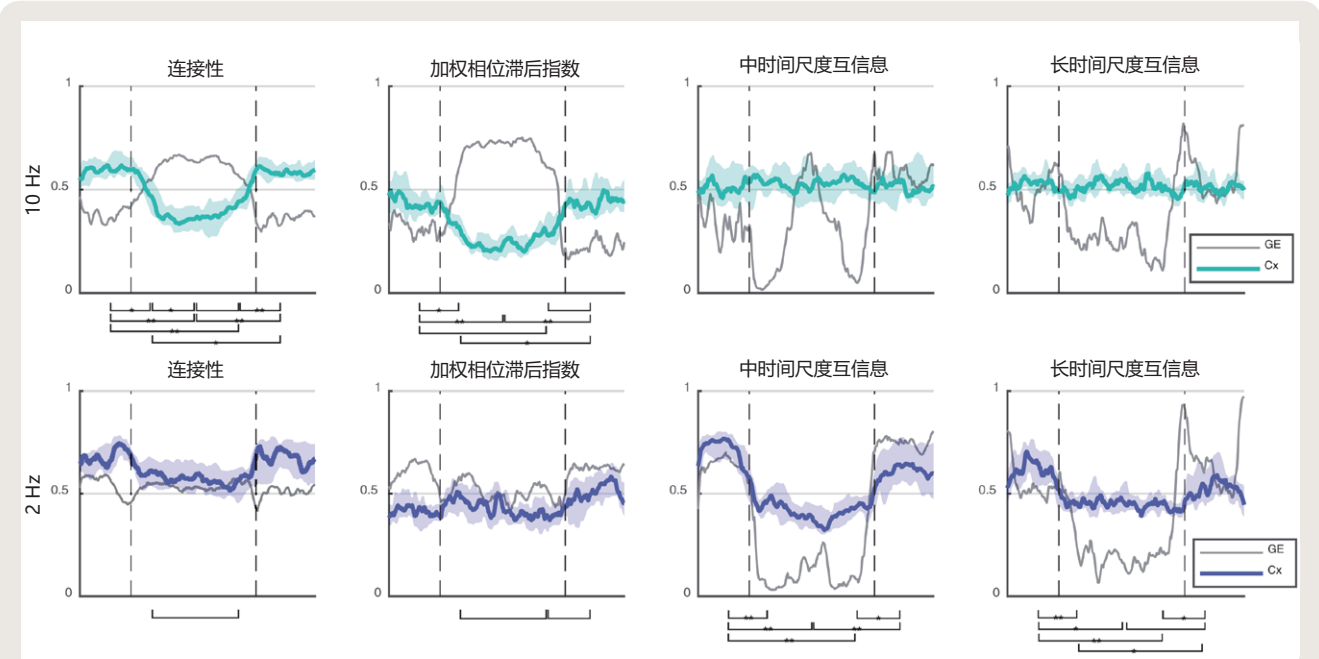


图 5. α 波和 δ 波轨迹与全局效率图的比较。垂直虚线表示躯体反应性丧失和恢复的时间位点。时间点 i-v 之间的复杂性的显著差异（见“材料和方法”）用 ($P<0.05$) 表示, $*P<0.01$, $**P<0.001$ 。

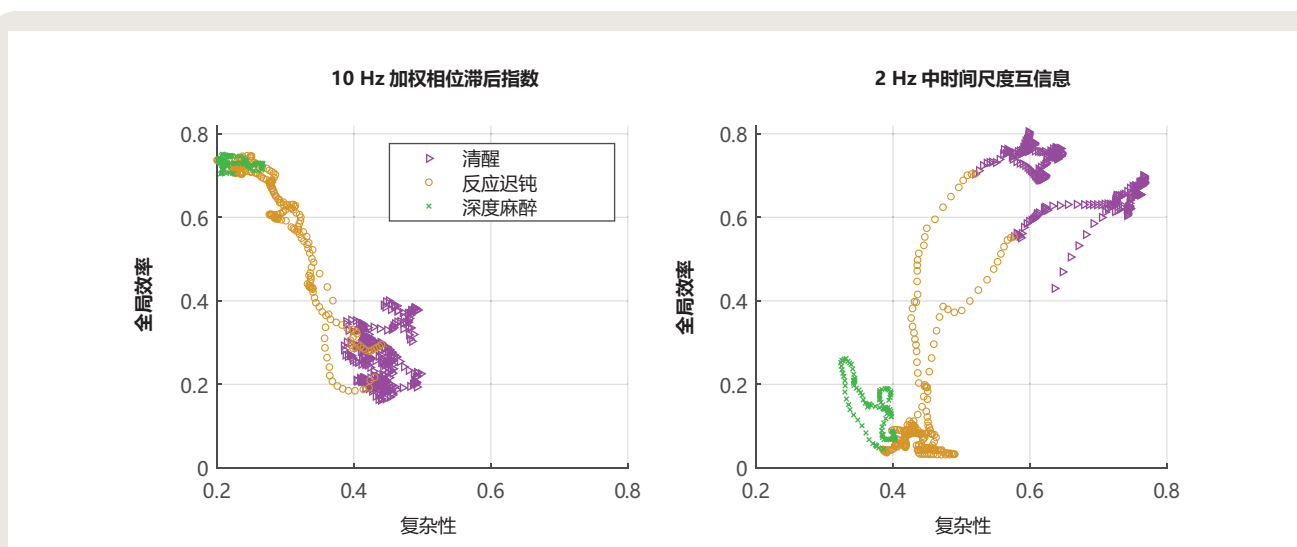


图 6. 有关复杂性和全局效率关系的例子。不同的颜色表示不同的躯体反应状态。

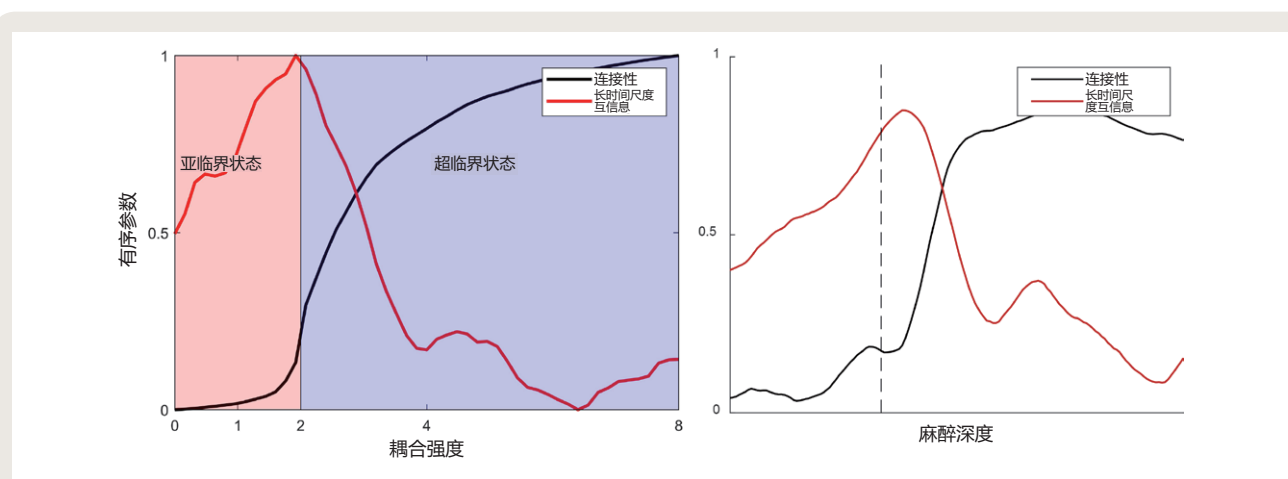


图 7. 网络有序 - 无序相变模型及其亚临界和超临界相变。有序参数和长时间尺度互信息被归一化。耦合强度的单位是随机的。将来自 9 号受试者的 10 Hz 相关性和 2 Hz 长时间尺度互信息标记在一侧用于对照。

理解的。此外，这种向附近点相变的存在支持了有意识的大脑在临界状态附近或临界状态点发挥功能的观点。

清醒状态下的大脑是由局部耦合的中间状态和波动状态构成的——这表明它处于亚临界状态，即所谓的 Griffiths 阶段^[8]。这些瞬时同步现象是亚稳态系统在状态间活动的表现。亚稳态的特征是短时间尺度相变和非单一的稳定状态（如吸引子）^[22]。躯体反应丧失与全局效率变化之间的时间关系很重要。躯体反应能力的丧失发生在大规模网络转换之前或瞬间。这与以前的功能磁共振结果一致，即局部 / 大范围变化先于网络连接性的全局波动^[32]。EEG 没有足够的空间分辨率来确认功能磁共振成像中看到的这种连接性的尺度序列，但总的来

说，高频率与小空间范围相关，我们可以清楚地看到，高频率较早地发生了转变（图 2）。

α 波段变化

对于约 5 Hz-15 Hz 之间的频率，最明显的观察结果是，在躯体反应丧失前后，基于相位的参数（相关性和加权相位滞后指数）的全局效率持续不断地提高。与其他研究结果一致^[33]，这种效应从前部脑区开始，随着丙泊酚浓度的升高而逐步扩散到其他区域，此时功率包络度量同步性（10 Hz 中等时间尺度互信息）也开始增加。所有节点都变得与其他节点高度耦合。这些观察结果在之前的研究中也有报道^[6,34]。尚不清楚丙泊酚造成这些影响的机制。我们假设，这些是在网络科学和渗

透理论等其他领域已经确立的通用网络级现象中的表现,并且可以使用传统的现有命名法和随机网络动态学的方法来描述。我们的实验观察结果在本质上与藏本模型中的观察结果一致。标准网络术语将丙泊酚描述为可在大脑前部诱导单一区域形成“强连接体”^[18]。这包含两个含义。首先,它的存在意味着这个系统已经越过了一个临界阈值,并经历了网络相变。其次,从复杂网络统计力学的著名结果来看,这是低温玻色-爱因斯坦凝聚理论的网络模拟^[35,36],其中单个节点失去了其作为单一单元运行的独立性——这对于复杂性和信息流损失有明显的影响。我们的研究结果与 Lee 等人的结果完全一致,其研究表明相位滞后的变化(由其熵估计)随丙泊酚诱导的无意识的产生而降低(见其论文的图 3)^[15]。这种网络相变存在的额外证据还包括由长时间尺度互信息捕获的全局效率中长时间变化的短暂增加(时间范围为几十-几百秒)。这一变化仅发生在无反应性形成与消退的前后,这是“临界慢化”现象的表现,也是相变的特征^[25]。如 Huang 等人在功能性磁共振实验^[37]和 Warnaby 等人在临床研究所报告的那样,这一现象与失去和恢复意识之间的滞后有关^[38]。

δ 波段变化

关于麻醉对慢波连接性的影响,目前已有的研究结果不尽相同。Bourdillon 等人^[39]和 Lewis 等人^[40]的研究发现了慢波的断裂,而 Ma 等人^[41]和 Lee 等人^[42]发现了头皮 EEG 同步性的增加。当使用量化单个波的相对相位连接性参数(相关性和加权相位滞后指数)时,我们并未观察到对丙泊酚的明显影响。然而,当使用基于包络的参数(中长时间尺度互信息)时,我们确实在无反应期间看到了大幅下降。这与 Duclos 等人最近发表的论文中的研究结果一致,表明基于振幅的 EEG 测量比基于相位的测量更能判别麻醉深度。

生物学解释和网络动态学解释

大多数针对功能连接性的前期研究描述了连接性的变化以及大脑中信息流动可能产生的后果,但并未涉及这些连接性变化的根本原因。网络动态学解释允许对在同一系列不同频率和时间范围内发生的连接现象的不同模式进行统一解释。我们认为丙泊酚的主要神经元效应是增加抑制作用^[44],它可以在小区域内(小于 4 厘米)同步神经活动。这种现象已在体内和脑切片实验中被直接测量到^[40,45,46]。丙泊酚的抑制效应还可以表现为头皮 EEG 中 α 和 δ 波幅度的增加。增加的抑制作用可通过皮层和脑干引起丘脑皮层的超极化,这导致丘脑出现

节律性爆发放电和皮层反馈环路倾向于 10 Hz 的谐振频率^[47,48]。因此,局部连接性的增加促成了网络相变,表现为 α 波连接增强、临界慢化、 δ 波去同步化和复杂性丧失。

方法论问题

容积传导 我们通过使用平均参考值来最小化常见信号效应,然后使用 Hjorth 理论推导强化定位,从而降低容积传导效应。尽管多变量方法会进一步降低容积传导效应,但它们是通过完全排除零滞后相关性来实现的,这会使任何强连接不可见。因此,我们还研究了传感器水平,并使用双变量分析方法量化受试者内部的变化。

网络归一化和替代数据 一般而言,通常的做法是将实验数据与替代的混相数据进行比较,以获得基线连接性分布,这种分布可以从等效的随机网络中观察到。这样做是为了确定特定局部源之间耦合值的统计阈值。来自相位随机数据的互信息在实验过程中没有改变,因此不会影响我们比较受试者内部数据。

藏本模型 这是一个简单的模型,但令人惊讶的是,它可以显示我们观察到的很多网络动态。我们之所以使用它,是因为它是一种公认的包含网络动态学的方法,并且与平均场皮层建模具有良好的相关性。然而,未来的定量建模应该包括更复杂的多向异性分层网络结构,这些结构反映结构连接的解剖模式和非局部耦合,这可能会产生嵌合体——在这种情况下,机体可能进入到同步振荡与非同步振荡共存的状态^[49]。在单个通道水平上,因为大脑的基本单位不是振荡器,故我们的藏本模型并不能很好地复制脑电频谱图的细节。此外,藏本模型没有包含任何反映神经元突触连接或功能的参数,因此没有明确指定“耦合强度”参数的生物学基础。

我们的结论是,与丙泊酚诱导的无反应性相关的网络功能连接的一系列变化与皮层的复杂网络有序-无序相变一致。具体来说,当丙泊酚浓度升高到足以诱导无反应性发生时,其可以通过诱导额叶中部产生 10 Hz 超同步的“强连接”的相变,以及导致长时间尺度下网络全局效率的显著下降,从而造成皮层网络动态性的丧失。与此同时,这使得大脑变得过于简单和分离,无法提供足够的信息流来维持清醒。对大脑网络动态学与相变相关性的测量可被用来作为躯体反应性即将发生转变的参数^[50]。

研究支持

Research Support

Dr. Pullon's salary was funded by a project grant (20/006) from the

Australian and New Zealand College of Anaesthetists (West End, Australia), and the James S. McDonnell Foundation (St. Louis, Missouri) grant No. 220023046. This research was funded in part by the Wellcome Trust (grant No. 203139/Z/16/Z) through a contribution to Dr. Warnaby's salary.

利益冲突

Competing Interests

Dr. Sleigh serves on the editorial board of *Anesthesiology*. The other authors declare no competing interests.

通信地址

Correspondence

Address correspondence to Dr. Sleigh: Waikato Clinical Campus, Waikato Hospital, Pembroke St., Hamilton 3240, New Zealand. jamie.sleigh@waikatodhb.health.nz. This article may be accessed for personal use at no charge through the Journal Web site, www.anesthesiology.org.

参考文献

References

1. Mashour GA, Hudetz AG: Neural correlates of unconsciousness in large-scale brain networks. *Trends Neurosci* 2018; 41:150–60
2. Lee U, Mashour GA: Role of network science in the study of anesthetic state transitions. *Anesthesiology* 2018; 129:1029–44
3. Boveroux P, Vanhaudenhuyse A, Bruno MA, Noirhomme Q, Lauwick S, Luxen A, Degueldre C, Plenevaux A, Schnakers C, Phillips C, Brichant JF, Bonhomme V, Maquet P, Greicius MD, Laureys S, Boly M: Breakdown of within- and between-network resting state functional magnetic resonance imaging connectivity during propofol-induced loss of consciousness. *Anesthesiology* 2010; 113:1038–53
4. Schrouff J, Perlberg V, Boly M, Marrelec G, Boveroux P, Vanhaudenhuyse A, Bruno MA, Laureys S, Phillips C, Péligrini-Issac M, Maquet P, Benali H: Brain functional integration decreases during propofol-induced loss of consciousness. *Neuroimage* 2011; 57:198–205
5. Vlisides PE, Li D, Zierau M, Lapointe AP, Ip KI, McKinney AM, Mashour GA: Dynamic cortical connectivity during general anesthesia in surgical patients. *Anesthesiology* 2019; 130:885–97
6. Akeju O, Westover MB, Pavone KJ, Sampson AL, Hartnack KE, Brown EN, Purdon PL: Effects of sevoflurane and propofol on frontal electroencephalogram power and coherence. *Anesthesiology* 2014; 121:990–8
7. Flores FJ, Hartnack KE, Fath AB, Kim SE, Wilson MA, Brown EN, Purdon PL: Thalamocortical synchronization during induction and emergence from propofol-induced unconsciousness. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2017; 114:E6660–8
8. Moretti P, Munoz MA: Griffiths phases and the stretching of criticality in brain networks. *Nat Commun* 2013; 4:2521
9. Kim H, Lee U: Criticality as a determinant of integrated information phi in human brain networks. *Entropy* 2019; 21:981
10. Tagliazucchi E, Chialvo DR, Siniatchkin M, Amico E, Brichant JF, Bonhomme V, Noirhomme Q, Laufs H, Laureys S: Large-scale signatures of unconsciousness are consistent with a departure from critical dynamics. *J R Soc Interface* 2016; 13:20151027
11. Beggs JM, Timme N: Being critical of criticality in the brain. *Front Physiol* 2012; 3:163
12. Destexhe A, Touboul JD: Is there sufficient evidence for criticality in cortical systems? *eNeuro* 2021; 8:0551-20
13. Alonso LM, Solovey G, Yanagawa T, Proekt A, Cecchi GA, Magnasco MO: Single-trial classification of awareness state during anesthesia by measuring critical dynamics of global brain activity. *Sci Rep* 2019; 9:4927
14. Solovey G, Alonso LM, Yanagawa T, Fujii N, Magnasco MO, Cecchi GA, Proekt A: Loss of consciousness is associated with stabilization of cortical activity. *J Neurosci* 2015; 35:10866–77
15. Lee H, Golkowski D, Jordan D, Berger S, Ilg R, Lee J, Mashour GA, Lee U; ReCCognition Study Group: Relationship of critical dynamics, functional connectivity, and states of consciousness in large-scale human brain networks. *Neuroimage* 2019; 188:228–38
16. Mhuircheartaigh RN, Warnaby C, Rogers R, Jbabdi S, Tracey I: Slow-wave activity saturation and thalamocortical isolation during propofol anesthesia in humans. *Sci Trans Med* 2013; 5:208ra148
17. Kim H, Moon JY, Mashour GA, Lee U: Mechanisms of hysteresis in human brain networks during transitions of consciousness and unconsciousness: Theoretical principles and empirical evidence. *PLoS Comput Biol* 2018; 14:e1006424
18. Ódor G, Kelling J: Critical synchronization dynamics of the Kuramoto model on connectome and small world graphs. *Sci Rep* 2019; 9:19621
19. Schmidt R, LaFleur KJ, de Reus MA, van den Berg LH, van den Heuvel MP: Kuramoto model simulation of neural hubs and dynamic synchrony in the human cerebral connectome. *BMC Neurosci* 2015; 16:54
20. Cabral J, Kringelbach ML, Deco G: Functional connectivity

- dynamically evolves on multiple time-scales over a static structural connectome: Models and mechanisms. *Neuroimage* 2017; 160:84–96
21. He Y, Evans A: Graph theoretical modeling of brain connectivity. *Curr Opin Neurol* 2010; 23:341–50
22. Tognoli E, Kelso JA: The metastable brain. *Neuron* 2014; 81:35–48
23. Rubinov M, Sporns O: Complex network measures of brain connectivity: Uses and interpretations. *Neuroimage* 2010; 52:1059–69
24. Adami C: What is complexity? *Bioessays* 2002; 24:1085–94
25. Feldman DP, McTague CS, Crutchfield JP: The organization of intrinsic computation: Complexity-entropy diagrams and the diversity of natural information processing. *Chaos* 2008; 18:043106
26. Sleight J, Hight D: Is complexity complicated? *Br J Anaesth* 2021; 127:173–4
27. Efatmaneshnik M, Ryan MJ: A general framework for measuring system complexity. *Complexity* 2016; 21:533–46
28. Kim M, Kim S, Mashour GA, Lee U: Relationship of topology, multiscale phase synchronization, and state transitions in human brain networks. *Front Comput Neurosci* 2017; 11:55
29. Schartner M, Seth A, Noirhomme Q, Boly M, Bruno MA, Laureys S, Barrett A: Complexity of multi-dimensional spontaneous EEG decreases during propofol induced general anaesthesia. *PLoS One* 2015; 10:e0133532
30. Lee U, Ku S, Noh G, Baek S, Choi B, Mashour GA: Disruption of frontal-parietal communication by ketamine, propofol, and sevoflurane. *Anesthesiology* 2013; 118:1264–75
31. Pullon RM, Yan L, Sleight JW, Warnaby CE: Granger causality of the electroencephalogram reveals abrupt global loss of cortical information flow during propofol-induced loss of responsiveness. *Anesthesiology* 2020; 133:774–86
32. Liu X, Lauer KK, Ward BD, Roberts CJ, Liu S, Gollapudy S, Rohloff R, Gross W, Xu Z, Chen G, Binder JR, Li SJ, Hudetz AG: Fine-grained parcellation of brain connectivity improves differentiation of states of consciousness during graded propofol sedation. *Brain Connect* 2017; 7:373–81
33. Banks MI, Krause BM, Endemann CM, Campbell DI, Kovach CK, Dyken ME, Kawasaki H, Nourski KV: Cortical functional connectivity indexes arousal state during sleep and anesthesia. *Neuroimage* 2020; 211:116627
34. Sattin D, Duran D, Visintini S, Schiaffi E, Panzica F, Carozzi C, Rossi Sebastiano D, Visani E, Tobaldini E, Carandina A, Citterio V, Magnani FG, Cacciatore M, Orena E, Montano N, Caldiroli D, Franceschetti S, Picozzi M, Matilde L: Analyzing the loss and the recovery of consciousness: Functional connectivity patterns and changes in heart rate variability during propofol-induced anesthesia. *Front Syst Neurosci* 2021; 15:652080
35. Berchenko Y, Artzy-Randrup Y, Teicher M, Stone L: Emergence and size of the giant component in clustered random graphs with a given degree distribution. *Phys Rev Lett* 2009; 102:138701
36. Bianconi G, Barabasi AL: Bose-Einstein condensation in complex networks. *Phys Rev Lett* 2001; 86:5632–5
37. Huang Z, Tarnal V, Vlisides PE, Janke EL, McKinney AM, Picton P, Mashour GA, Hudetz AG: Asymmetric neural dynamics characterize loss and recovery of consciousness. *Neuroimage* 2021; 236:118042
38. Warnaby CE, Sleight JW, Hight D, Jbabdi S, Tracey I: Investigation of slow-wave activity saturation during surgical anesthesia reveals a signature of neural inertia in humans. *Anesthesiology* 2017; 127:645–57
39. Bourdillon P, Hermann B, Guenot M, Bastuji H, Isnard J, King JR, Sitt J, Naccache L: Brain-scale cortico-cortical functional connectivity in the delta-theta band is a robust signature of conscious states: An intracranial and scalp EEG study. *Sci Rep* 2020; 10:14037
40. Lewis LD, Weiner VS, Mukamel EA, Donoghue JA, Eskandar EN, Madsen JR, Anderson WS, Hochberg LR, Cash SS, Brown EN, Purdon PL: Rapid fragmentation of neuronal networks at the onset of propofol-induced unconsciousness. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2012; 109:E3377–86
41. Ma L, Liu W, Hudson AE: Propofol anesthesia increases long-range frontoparietal corticocortical interaction in the oculomotor circuit in macaque monkeys. *Anesthesiology* 2019; 130:560–71
42. Lee M, Sanders RD, Yeom SK, Won DO, Seo KS, Kim HJ, Tononi G, Lee SW: Network properties in transitions of consciousness during propofol-induced sedation. *Sci Rep* 2017; 7:16791
43. Duclos C, Maschke C, Mahdid Y, Berkun K, Castanheira JDS, Tarnal V, Picton P, Vanini G, Golmirzaie G, Janke E, Avidan MS, Kelz MB, Liuzzi L, Brookes MJ, Mashour GA, Blain-Moraes S: Differential classification of states of consciousness using envelope- and phase-based functional connectivity. *Neuroimage* 2021; 237:118171
44. Shin DJ, Germann AL, Johnson AD, Forman SA, Steinbach JH, Akk G: Propofol is an allosteric agonist with multiple

- binding sites on concatemeric ternary GABAA receptors. *Mol Pharmacol* 2018; 93:178–89
45. Voss LJ, Baas CH, Hansson L, Steyn-Ross DA, Steyn-Ross M, Sleight JW: Investigation into the effect of the general anaesthetics etomidate and ketamine on long-range coupling of population activity in the mouse neocortical slice. *Eur J Pharmacol* 2012; 689:111–7
46. Lissek T, Obenhaus HA, Ditzel DA, Nagai T, Miyawaki A, Sprengel R, Hasan MT: General anesthetic conditions induce network synchrony and disrupt sensory processing in the cortex. *Front Cell Neurosci* 2016; 10:64
47. Ching S, Cimenser A, Purdon PL, Brown EN, Kopell NJ: Thalamocortical model for a propofol-induced alpha-rhythm associated with loss of consciousness. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010; 107:22665–70
48. Hashemi M, Hutt A, Hight D, Sleight J: Anesthetic action on the transmission delay between cortex and thalamus explains the beta-buzz observed under propofol anesthesia. *PLoS One* 2017; 12:e0179286
49. Laing CR, Rajendran K, Kevrekidis IG: Chimeras in random non-complete networks of phase oscillators. *Chaos* 2012; 22:013132
50. Lee H, Noh GJ, Joo P, Choi BM, Silverstein BH, Kim M, Wang J, Jung WS, Kim S: Diversity of functional connectivity patterns is reduced in propofol-induced unconsciousness. *Hum Brain Mapp* 2017; 38:4980–95

点评

丙泊酚对大脑神经网络的调节

南方医科大学南方医院麻醉手术中心 刘克玄

有关全身麻醉机制的研究始终是麻醉领域的热点课题，但由于对意识和神经生物学功能的认识有限，研究手段不够丰富，其作用机制目前仍然模糊不清^[1]。丙泊酚是目前临床应用最为广泛的静脉麻醉药物，迄今有大量研究致力于解析丙泊酚诱导镇静催眠的作用机制，涉及到分子靶点、特异性受体、神经电生理、环路等众多领域^[2]。近年来，备受关注的大脑神经网络科学不仅是揭示全麻机制的一种实用工具，更是一种必要的理论框架^[3]。目前，学界尚不完全清楚丙泊酚诱导意识改变的大脑神经网络调控机制。

丙泊酚引起的中枢神经系统功能连接状态的变化与意识水平的变化密切相关^[4]。丙泊酚在数秒 - 数十秒内会造成大脑功能连接全域性和区域性持续下降，丙泊酚诱导的无意识状态在宏观尺度表现为大脑区域之间功能连接的中断，但尚不完全清楚丙泊酚在较短（毫秒）和较长（分钟）期间如何影响神经网络动态变化。

Rebecca M Pullon 等^[5]重新分析了牛津大学在 2009 年记录的 16 例健康成年受试者的 31 通道脑电图数据资料。这些受试者均给予丙泊酚缓慢诱导，之后随着丙泊酚浓度的下降而苏醒，期间评估受试者躯体反应的丧失和恢复。受试者脑电图数据的网络动力学评估在 1 Hz-20 Hz 范围内使用基于四相位和振幅包络的功能连接性指标，并涵盖毫秒 - 分钟的广泛时间尺度。研究者计算每个功能连通性指标的网络全局效率、聚类系数等，并将结果与网络藏本模型的结果进行对比。研究发现丙泊酚诱导的无反应状态与 2 Hz 功率包络指标全局效率的严重放缓以及随后的突然大幅下降相关，但与 10 Hz 加权相位滞后指数全局效率的增加有关。此外，还观察到在 10 Hz 超同步和 2 Hz 异步网络状态下，神经网络复杂度均下降。这些网络耦合模式与有序 - 无序相变的藏本模型一致。这一研究表明与丙泊酚诱导的无反应状态相关的网络功能连接的变化和皮质复杂网络的有序 - 无序相变一致，即丙泊酚通过诱导相位转变，同时在较慢的时间内使神经网络的全局效率大幅降低，从而让大脑皮层网络动态学的复杂性降低，最终导致大脑无法提供足够的信息流以维持清醒。

参考文献

1. Bonhomme V, Staquet C, Montupil J, et al. General Anesthesia: A Probe to Explore Consciousness. *Front Syst Neurosci* 2019; 13:36.
2. Moody OA, Zhang ER, Vincent KF, et al. The Neural Circuits Underlying General Anesthesia and Sleep. *Anesth Analg* 2021;132:1254-1264.
3. Lee U, Mashour GA. Role of Network Science in the Study of Anesthetic State Transitions. *Anesthesiology* 2018; 129:1029-1044.
4. S AA, Ramakrishnan AG. Brain Functional Connectivity as Biomarker for Propofol-Induced Alterations of Consciousness. *Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc* 2021; 2021:1928-1931.
5. Pullon RM, Warnaby CE, Sleight JW. Propofol-induced Unresponsiveness Is Associated with a Brain Network Phase Transition. *Anesthesiology* 2022; 136:420-433.

This Chinese commentary is provided by the editorial board members of the Chinese local edition of *Anesthesiology* and is not a translation of all or part of *Anesthesiology* original content, and has not been peer-reviewed.

本中文评论由《麻醉学》中文版编委会成员提供，并非全部或部分为《麻醉学》原文的翻译，未经同行评审。

ANESTHESIOLOGY

麻醉与大脑发育：问题与前路

Anesthesia and Developing Brains: Unanswered Questions and Proposed Paths Forward

Caleb Ing, David O. Warner, Lena S. Sun, Randall P. Flick, Andrew J. Davidson, Laszlo Vutskits, Mary Ellen McCann, James O' Leary, David C. Bellinger, Virginia Rauh, Beverley A. Orser, Santhanam Suresh, Dean B. Andropoulos

翻译：中国人民解放军总医院第一医学中心麻醉科 马晓婧；审校：重庆医科大学附属第一医院麻醉科 彭丽桦

摘要

麻醉药物会损害动物模型中的神经发育，但在人类研究中得到的结论却与之矛盾。

在许多物种中都能观察到麻醉药物对形态和行为的改变，这表明人类也会遭受类似损害，但确认儿童群体中的损伤表型一直是个挑战。目前越来越明确的是，儿童单次或短暂的早期麻醉药物暴露与神经发育损害（包括智力的普测）无关。但是对包括行为在内的其他能力的损害却有着一致的报道，这与非人灵长类动物的发现相呼应。行为能力损害是否能作为损伤的表型，并代表麻醉药物对儿童的神经毒性作用，仍在激烈争论中，尚无定论。本文旨在阐述专家之间的共识与分歧，总结临床前和临床证据，为未来的临床研究提出建议，并对麻醉药物的研究与其他神经毒素的研究进行比较。

(ANESTHESIOLOGY 2022; 136:500–12)

约 20 年前，随着啮齿类动物在暴露于全麻药物后会出现神经元凋亡和功能缺失的发现，有关儿童全麻药物安全性的问题就引起了医务人员的密切关注^[1]。在随后 20 年的动物模型研究中发现，大脑在成熟过程中暴露于麻醉药物，会持续干扰神经发育^[2]。为了应对该种不良反应，美国食品药品监督管理局（银泉市，马里兰州）于 2016 年 12 月发布的《药物安全警告》中，涉及了所有与 γ -氨基丁酸和 n-甲基-d-天冬氨酸受体结合的常用麻醉药物^[3]。该警告称：“在任何手术或操作中，重复或长时间对 3 岁以下的儿童或怀孕后期的孕妇使用全身麻醉药物或镇静药物可能会影响儿童的大脑发育”，这项警告很大程度上是基于当时有限的临床前动

物模型和临床研究数据^[4]。虽然动物研究的证据充足，但由于对临床数据结果的解读更加复杂，一些研究便报告称：暴露于麻醉药物之下的幼儿神经发育缺陷的发生率增高，而其他研究则没有发现此类差异。

由于儿童研究的结果互相矛盾，针对是否应该对常用麻醉药物的安全性和研究方向进行深入研究的话题仍处于激烈讨论阶段。本报告旨在根据目前临床前和临床证据的状态、未讨论的问题、对未来研究的建议、以及与其他可疑神经毒素的研究进展的比较，提供专家共识意见。本文的最终目标是确保数百万儿童在手术中安全地使用麻醉药物^[5-7]。

动物模型的临床前数据及其对人类研究的意义

动物研究对全身麻醉药物在大脑发育过程中诱导了各种形态功能的改变极具说服力^[2]。尽管大多数临床前研究均使用了啮齿类动物模型，但从非人灵长类动物的研究中，或许可以获得更多信息。新生恒河猴在生理、药理、早期发育及行为方面，与人类新生儿非常相似^[8]。此外，与啮齿类动物不同，新生恒河猴可使用近似人类新生儿的麻醉设备和技术，从而在一定程度上弥补了先前动物模型的缺陷，进而消除了人们对认知缺陷是生理紊乱的结果而非麻醉剂影响的疑虑^[9]。

美国食品药品监督管理局的《药物安全警告》，是基于临床前非人灵长类动物、尤其是麻醉持续时间和多种麻醉药物暴露的相关风险的数据。在更为幼小的非人灵长类动物中（出生后 5 天-6 天）也会出现神经元凋亡和行为变化，但却未出现在较为年长的非人灵长类动物之中^[10]。然而，由于在 2016 年《药物安全警告》发布时，学界缺乏对非人灵长类动物和婴儿期至成年期不同年龄

人类的具体评估数据，因此根据当时可获得的有关快速突触生成的数据，确立了3岁年龄临界值，即人类危险期的“最佳推算年龄”^[11-13]。来自非人灵长类动物模型的数据，证实了麻醉药物对培养的神经组织的部分体外作用与在啮齿类动物模型的体内作用近似。总之，以上研究结果证实了美国食品药品监督管理局的担忧，即与 γ -氨基丁酸和N-甲基-D-天冬氨酸结合的麻醉药物具有诱发神经退行的不良作用，这可能会危及幼儿行为、运动及认知的能力^[10,14-18]。

尽管对这些早期非人灵长类动物研究的行为评估很有限，但在美国食品药品监督管理局发出警告后，其他研究进一步证实了其行为的变化（即焦虑、恐惧及社会化行为）是非人灵长类表型的特征，因而应将危险期至少延长至出生后的40天^[19-22]。值得注意的是，在一项评估行为和认知能力的研究中发现，自发和麻醉诱发的行为改变并未降低认知能力，如工作记忆、执行能力及认知灵活性^[23]。

在将临床前研究应用到人类研究中发现，每种动物模型都兼具优势和局限^[14]。在啮齿类动物模型中发现了与非人灵长类动物类似的凋亡损伤模式，考虑到使用非人灵长类动物进行研究的成本和伦理等问题，啮齿类动物模型更具优势^[24]。SmartTots临床前工作组（SmartTots Preclinical Working Group）最近发布了关于提高实验室报告标准和实验室模型临床相关性的建议^[14]。该建议称：挑选与临床有关且可转化的疾病表型是一个持续的挑战^[2]，尤其是在缺乏明确的人类表型的情况下。因为潜在的病理变化常常最先在动物中发现，而不是根据人类的病理变化制定动物模型的常规顺序的情况下发现，因此缺乏明显的人类表型。在动物模型和人类之间转化的其他注意事项包括：生理监测、接触麻醉药物时的发育阶段、接触时长、缺少手术创伤及其引起的炎症反应等。一项非人灵长类动物研究的评估结果或许可以适用于人类（美国食品药品监督管理局下属的The Operant Test Battery），该研究并未在儿童中发现麻醉药物对恒河猴造成的有害影响^[25]，但此研究中猕猴的麻醉药物暴露时长显著长于儿童。

临床证据的现状

由于各种原因，根据动物评估结果来设计临床研究无疑是一项挑战^[26,27]。具体来说，这些问题包括将准备手术的儿童随机化到不接受麻醉组的方案实施困难或不

可行，准确评估神经发育缺陷的出现需要较长时间，以及麻醉药物的影响一般不显著，因此在常规临床评估中识别困难较大。此外，由于大多数麻醉药物神经毒性的临床研究是观察性研究，潜在混杂因素过多，如何适当排除相关因素也存在挑战。

由于在该领域中随机对照试验或任何前瞻性研究的难度巨大，大多数相关研究都是观察性研究，所收集的数据也原本用于其他目的。在现有的研究中，外科手术类型、手术次数、比较方法、混杂因素调整（如果有的话）、结果分析等方面都存在显著的异质性。2017年发表的一篇系统性综述指出，有67项研究评估了手术和麻醉后神经发育的结果，其中应用了73种不同的结果分析方法^[28]。到2019年，评估手术和麻醉后的神经发育的相关研究已有90项^[29]。

在这些临床研究中，暴露于麻醉和手术后的临床结果缺陷（包括学习成绩^[30-33]、一般智力^[29,30,34-36]或记忆和语言^[34-37]）并不总是具有一致的相关性。然而，在一些评估了行为^[29]、执行能力^[29,36]、沟通能力^[37]、运动能力^[37]及注意力缺陷多动障碍^[38]的子研究中，却报道了麻醉与相关缺陷的相关性。一些研究甚至发现单次麻醉暴露也可能造成上述缺陷，其中大多数儿童麻醉时长不超过1小时^[6,39]。一些研究发现了暴露于麻醉药物的行为差异，但在其他研究中并没有发现这一差异，这一现象是合理的，甚至在需要较长观察时间但研究框架不严谨的试验（比如采用父母报告的儿童行为和执行能力的研究）中更为明显^[29]。在少数有关儿童多次麻醉暴露的研究中发现，与经历单次麻醉的儿童相比，接受多次麻醉的儿童的行为、执行能力、运动能力等方面的不良变化^[36]与注意力缺陷多动障碍发生率的增加^[40,41]更为明显。然而，接受多次或长时间麻醉的儿童共病更多，包括早产、低出生体重^[6]或更高的美国麻醉医师协会（American Society of Anesthesiologists, ASA）分级^[39]。因此，此类儿童的研究中的未知混杂因素的处理难度也更大。如下一节所讨论的，有几个潜在的混杂因素，可能使麻醉暴露与预后之间的因果关系更加复杂。尽管大多数观察性研究，采用了各种方法来解释麻醉暴露组和未暴露组之间潜在相关因素的已知差异，但仍存在无法完全排除的未知混杂风险，因此应在分析研究结果时加以考虑。

建立麻醉暴露与预后之间因果关系的理想方法是进行随机对照试验。但是由于试验设计和实施的困难过

多，目前只完成了一项随机对照研究：婴儿全身麻醉或清醒局部麻醉（Awake-regional Anesthesia, GAS）的研究。该研究将婴儿随机分为短暂七氟烷麻醉组和清醒局部麻醉组^[34,42]，并对智力和多种次要结局指标进行了评估。在这项等效性试验中的所有结局指标中，只有作为次要结局指标中的执行能力项有双侧 95% 置信区间（confidence interval, CI）的差别，表明全身麻醉组预后更差^[34]。虽然在 GAS 研究中未发现行为能力差异，但在后来一项包含 GAS 研究与其他相关前瞻性临床研究（包括小儿麻醉神经发育评估 [Pediatric Anesthesia NeuroDevelopment Assessment, PANDA] 和梅奥儿童麻醉安全 [Mayo Anesthesia Safety in Kids, MASK]）的荟萃分析中发现^[35,36]，暴露于全身麻醉的儿童，表现出一致但极其轻微的行为变化方面的差异，而在智力上没有明显差异^[29]。值得注意的是，这种在麻醉暴露后有行为能力缺陷却没有认知能力变化的表现，与非人灵长类动物非常相似。

其他可能影响研究结果的围术期因素

除了麻醉暴露外，常见的影响因素包括围术期生理变化干扰、炎症反应、手术相关心理应激以及手术相关的基础疾病（即指示性混杂）。围术期生理变化干扰主要包括缺氧、低碳酸血症、高碳酸血症、特别是低血压^[43]。麻醉儿童血压明显低于非麻醉儿童^[44]，因此，术中大脑氧合轻度下降的现象非常常见^[45]，但对儿童患者来说，术中低血压的定义目前并不明确^[46]，低血压

对儿童的影响目前也尚不清楚。虽然术中低血压与成人术后谵妄相关^[47,48]，但一项针对多次麻醉暴露儿童的研究发现，术中低血压与神经发育结果无明显相关性^[49]。虽然炎症也被认为与成人术后认知功能障碍有关^[50]，但是尚无研究证明炎症对儿童的影响。尽管慢性疾病或严重的急性病会造成心理压力，从而影响发育，但即使是患有严重慢性疾病的儿童，认知发育也能恢复^[51]。同时，针对接受常规手术儿童的研究发现，大多数儿童不会出现持续的术后心理障碍^[52]。文献中，被引用次数最多的混杂因素为指示性混杂，因为需要麻醉的儿童更易患有与不良神经发育相关的疾病。虽然以上为重要的相关因素，但大多数需要麻醉的儿童并不患有相关共病^[6]，同时一些观察性研究的结果在排除接受重大手术如心脏手术的儿童后仍然成立^[36]。与不良预后相关的手术适应证尚不明确^[53]。当然，手术也可改善部分患儿的发育不良，如注意力缺陷多动障碍^[54]（例如，扁桃体和腺样体切除术可改善阻塞性睡眠呼吸暂停儿童的行为和认知能力）。

本领域的共识与分歧

从生物学的角度看，实验室中观察到的多种物种变化，理应也适用于人类。目前的挑战在于，如何将这些现象转化为临床技术，并改善人类功能预后。基于现有的临床前和临床证据，虽然未得到公认，但目前的普遍共识是：麻醉药物可能会对儿童的神经发育产生相关的长期影响。因此，对此议题展开进一步研究是非常必要

表 1. 各种研究方法的优势和劣势		
研究方法	优势	劣势
随机对照研究	证明因果效应的金标准	昂贵又耗时 儿童不能随机至无麻醉组，且目前没有“完全安全”的麻醉药物 尚不明确损伤后的表型和理想的结局指标 尚不明确最优的试验设计
观察性研究和因果理论	比随机对照试验的适用范围广 因果理论广泛应用于其他（如环境毒性物质）研究	观察性研究的局限性在于难以排除原发疾病、手术及其他围术期因素干扰，存在指示性混杂的问题 因果理论的应用依赖于精心设计的观察性研究
中期结局指标及生物指标	可早期识别损伤 可进行客观的接触前和接触后检测 可识别内在表型 可完善动物模型向人类转化的解读	目前尚未发现合适的生物指标 任何生物指标都必须与长期临床预后具有相关性 不能排除手术及其他围术期因素的干扰
产前麻醉暴露	儿童更容易受到产前麻醉药物暴露的影响 由于混杂因素影响母体而非胎儿，干扰因素更少	无法排除麻醉对子宫灌注、炎症及其他胎儿应激源的影响 给孕妇实施全麻或脊髓麻醉的随机对照试验难以开展
非人灵长类动物研究	与人类最近似 可开展无法在人类身上开展的研究	动物模型与人类之间的转化具有挑战性 一项对人类和非人灵长类动物预后的对照研究发现，尽管非人灵长类动物的暴露时间明显更长，但在儿童中未发现动物模型的改变

的。部分作者担心，此类研究的设计和实施的挑战性过大^[26,27]，可能阻碍特定研究的开展；而另一部分作者认为应用一些新方法可以开展合适的相关研究。但本文的所有作者都同意，进一步的研究将提供更多证据，更有助于临床决策（将在下文进行讨论）。为了回答麻醉是否会影响儿童长期神经发育这一核心问题，本文作者提出了几种可行的研究方法（表1）。

需要什么证据才能证明全身麻醉会导致儿童长期神经发育障碍？

进一步的随机临床试验

随机对照试验是证明因果关系的金标准。此类试验的挑战性很大，因为儿童不能随机使用安慰剂麻醉药物进行手术，但它们仍然可行，并能提供有用的证据。目前正在进行一项对比标准剂量七氟醚与低剂量七氟醚/右美托咪定/瑞芬太尼联合用药（T REX）对于接受长时间麻醉的儿童神经发育预后的试验^[55]。此试验的目的是评估减少麻醉药物暴露能否缓解相关损伤，同时将暴露于低剂量七氟醚（0.3%-0.6%）联合瑞芬太尼和右美托咪定联合麻醉，与传统高剂量七氟醚麻醉的儿童进行对比。此试验的假说是，瑞芬太尼和右美托咪定联合低剂量七氟醚，比单独应用高剂量七氟醚，具有更好的神经保护作用或更低神经毒性。这项研究的主要结局指标是通过全智商量表来测量智力，次要结局是与其他神经发育相关的指标。如果发现低剂量七氟醚与瑞芬太尼和右美托咪定联合用药是有益的，就能说明七氟醚神经毒性呈剂量相关性，同时说明低剂量七氟醚是安全的，也可能说明右美托咪定联合瑞芬太尼具有神经保护作用。这将是一项非常重要的发现，同时可立即应用于临床。然而，如果发现低剂量和高剂量的七氟醚的预后是相同的，对研究的解读就会比较复杂，因为这可能意味着这两种剂量的安全性近似或毒性近似。由于现有的动物模型研究数量有限，无法很好地证明七氟醚与右美托咪定和瑞芬太尼在动物模型中存在组织学和功能预后的差异，因此也不能帮助对这种结果进行解读。

基于国际组织基金，T REX 试验评估了一个重要问题，这也是目前评估儿童麻醉神经毒性作用的规模最大的临床试验。这项研究的局限性指出，进行伦理和操作上可行的试验对麻醉药物是否会对儿童造成可评估的脑损伤的基本问题进行评估难度相当大^[26]。虽然对进一步的临床试验无疑很有意义，但目前仍未出现最佳的、可行的研究设计。

观察性研究与因果理论

应用传统方法，如随机对照试验和前瞻性队列研究，很难对大规模人群中的罕见事件进行研究。但在公共卫生领域，如环境毒理学，这种情况就比较常见。在这些情况下，因果理论的应用，可以帮助建立暴露和预后之间的因果关系。例如，虽然尚未开展对儿童接触铅是否会导致神经发育问题进行评估的随机对照试验，但由于具有充足的多项观察性和临床前研究的相关证据，因而推动了相关政策调整，改善了公共卫生。其他例子包括，俯卧睡眠和婴儿猝死综合征之间的关系，阿司匹林的使用和瑞氏综合征之间的关系等。在1965年的一篇开创性的文章中，Austin Bradford Hill 爵士提出了因果理论，该文章提供了一个由九条原则组成的框架，这些准则可指导基于观察数据建立的合理的因果关系^[56]。尽管 Bradford Hill 准则是目前流行病学研究中最常应用的因果推断框架之一，但近年来，随着科技的进步与统计方法的完善，更新因果推断标准的呼声越来越多^[57,58]。例如，其中一项认为大效应量比小样本量的研究更有助于推定因果关系的准则如今饱受争议。现在人们认为，大多数因果联系效应量往往较小，与相关性的强度决定因果关系相悖^[59]。将因果关系框架深入应用到麻醉神经毒性的研究是可行的^[60]，但这是个复杂且涉及面较广的议题。在过去探索基因型与疾病之间的联系时得到的教训是需要进行重复试验，当积累到足够多的临床及临床前研究之后，再应用因果框架评估麻醉神经毒性会更有意义。然而，如上所述，虽然这些方法有助于建立因果关系，但大多数观察性研究不能完全排除其他手术相关的围术期经历、炎症及基础疾病等影响单独分析麻醉暴露的影响。

中期结局指标或生物指标的应用

麻醉相关神经毒性研究设计的另外一个挑战是，药物暴露和预后评估之间漫长的潜伏期，这是因为幼儿认知和行为的早期表型不能预测长期的功能变化。发现理想的损伤相关生物指标的价值在于：（1）作为中期结局指标推进临床研究；（2）发现损伤的“内在临床表型”；（3）理解损伤的潜在机制。目前已在临床前模型中发现的生物指标包括脑成像研究^[61]和血清学检测^[62,63]。

中期结局指标的优势和挑战

如果麻醉对神经发育的长期影响是研究的最终结局指标，由于许多神经发育直到十几岁后期甚至二十岁早期才完全成熟，因此成年后再进行评估才更为合理。但

如果发现中期结局指标（如生物指标）与长期预后相关，则可在早期对损伤进行识别，缩短暴露和预后评估之间的时间，降低长期随访的必要性。一个客观的生物指标使得对儿童在暴露前后的情况的评估成为可能，并在比较未暴露儿童与很可能存在未知共病的暴露儿童时，消除出现的混淆。

内在表型

内在表型的识别，是识别儿童暴露于麻醉造成潜在损伤的方法。疾病的表型是指即刻观察到的与疾病相关的体征和症状的集合，而随着先进的脑成像技术和遗传学的发展，内在表型——“内在”的意思是内部——逐渐流行起来。这种用于脑成像技术的概念，已经应用于环境毒理学研究，因为与认知和行为研究相比，对大脑的直接测量，更接近遗传、环境及表观遗传决定的临床表型。此外，与认知和行为研究相比，脑影像结果更容易识别基因或环境的影响。一个相关的例子是：一项对儿童在产前暴露于多环芳烃（空气污染）与脑白质、认知及行为之间关系的研究^[64]。该研究作者发现，产前暴露与大脑特定区域白质减少之间存在量效关系，且白质减少与儿童处理信息速度减慢和注意力缺陷多动障碍的严重程度正相关，这也为因果关系和相关机制的研究提供了强有力的证据。在存在多种混杂因素的情况下，产前麻醉暴露对大脑白质的影响比其对认知和行为的影响更为明显，这可能是因为许多神经系统影响因素都会造成认知或行为改变，而产前神经毒物的暴露对大脑发育的影响可直接使用颅脑影像进行评估。随着研究的不断深入，我们发现影响大脑的直接因素，以及之前临床上未受到重视^[65]或存疑但尚未得到证实^[66]的因果因素如今可以得到验证。因此，如果能发现一种与麻醉暴露相关的特定大脑成像模式，来识别出神经系统的内在表型，可使随后的研究者更准确地识别出早期麻醉暴露对认知和行为功能的影响。然而，确定因果关系将仍是一项挑战，因为麻醉暴露仍然与手术和其他相关的围术期损伤有关。

损伤机制

一些生物指标，如与暴露相关的影像学变化，也可提示损伤机制。再以多环芳烃为例，此化合物具有已知的细胞毒性，它可解释在大量接触的儿童中观察到的特定结构的变化^[64]。在麻醉神经毒性方面，临床前文献提供了大量神经损伤潜在机制的证据，以及暴露后6小时-1周内，以影像学为基础的生物指标的变化^[67]。生物标志物的应用，特别是影像学模型，可能有助于辨认

一些已知的临床前机制，并有助于将动物模型的结果转化到人类之中。

尽管现有的影像数据有限，但一些证据表明，磁共振成像的变化可能与麻醉暴露相关的某些大脑区域的发育缺陷有关。目前有两项研究，比较了暴露和未暴露于麻醉儿童的磁共振成像影像^[68,69]，另一项研究也对非人灵长类动物的功能性磁共振成像进行了评估^[70]。尽管以上研究仍存在局限性，但足以说明麻醉暴露与影像学变化有关。两项目前正在进行的、由美国国家卫生研究院资助的试验，正前瞻性地应用磁共振成像进行研究，这两项研究将会提供更好的观点。

尽管生物指标能提供更为有效的新研究设计，识别未受重视的内在表型，增进对损伤机制的理解，但其应用也存在局限性。最明显的局限性在于，在发现这些生物指标之后，仍需对相关结局指标进行长期随访。此外，也很难确定是否由于麻醉暴露或是由于其他非麻醉的围术期相关暴露，造成了生物指标的变化。

产前的麻醉暴露

目前，有很多研究已经评估了儿童早期暴露对神经发育的影响。尽管美国食品药品监督管理局警告了孕妇暴露于麻醉药物的风险^[3]，但很少有临床试验研究对孕妇在临产和分娩期间外暴露于麻醉药物对胎儿的影响进行探讨。一项小型研究表明^[71]，产前暴露的儿童出现了行为缺陷，与前瞻性研究发现的产后暴露导致的缺陷类似^[29]，单次产前暴露与多次产后暴露的效应相似^[36]。产前被认为是最容易受麻醉药物影响的时期，产前暴露的研究应选取神经发育最为敏感的时期对儿童进行评估。此外，与产后暴露的儿童不同，产前暴露的儿童不会受到指示性混淆的影响，因为儿童接受产前暴露的原因往往是由于母亲而非胎儿。同时，胎儿不会因为手术经历而产生任何心理影响。尽管如此，由于麻醉和手术对子宫灌注、炎症、母体感染及其他胎儿应激源的影响，这些研究仍然存在特有的挑战。然而，一项临床前研究发现，与麻醉相比，手术并没有造成更多的细胞凋亡^[72]。另一个局限性是，产前暴露不适合开展类似GAS研究的随机对照试验^[34]。对于可通过局部麻醉完成手术的孕妇来说，局部麻醉是标准选择，进行全麻的随机试验可能会违反伦理标准。

非人灵长类模型的转化

尽管所有的麻醉神经毒性动物模型都具有独特之处，但非人灵长类动物模型与人类最为相似，一直被用

于解决研究问题，这些问题包括从出生到成年之间大脑的关键脆弱时期^[22]，脆弱时期的各个年龄段是否都有类似的表现：剂量阈效应（即平均肺泡浓度 × 时间），以及手术创伤、炎症和疼痛对脑损伤的影响^[2]。目前正在研究的其他问题，包括通过优化环境 / 社会条件来缓解脑损伤、应用替代镇静药物（如右美托咪定）^[73] 或应用可能的拮抗剂（如锂剂、左旋肉碱、褪黑素）^[74-76] 以及多种生理因素的影响，包括体温变化、血压变化及最佳通气策略等^[77]。产前麻醉对胎儿和新生儿行为和认知发展影响的相关数据^[78]，以及发育中大脑对麻醉反应的性别差异的相关数据都极为有限^[79]，因此可以通过非人灵长类动物模型来填补这部分的知识空白。由于通过研究来回答许多亟待解决的关键问题，而以上研究很难或不可能在人类身上进行，所以可靠的非人灵长类动物数据对未来的研究至关重要。

哪类儿童最易受到影响？

虽然目前最为紧迫的问题是，确定早期麻醉暴露是否会影响儿童长期的神经发育，但仍有其他重要问题需要解决，包括确定哪些儿童最易受到影响。大量数据表明，与单次暴露的儿童相比，多次及长时间麻醉暴露的儿童出现的远期影响更加严重^[36,40,41,80]。但是，很难对这些风险进行量化，因为与一般接受单次麻醉的儿童不同，这些儿童的疾病和并发症的类型可能更多。目前有关长时间麻醉暴露与临床预后的研究，尚不够充分。一般情况下患有先天畸形的儿童，尤其是先天性心脏异常的儿童，会接受长时间的麻醉暴露，也会出现明显的神经发育缺陷^[81,82]。尽管此类儿童更易受麻醉药物影响，但由于大型手术和明显生理损伤的存在，很难将麻醉对其造成的影响进行单独研究。另一个潜在高危人群，是社会经济地位低的儿童。在针对如杀虫剂等神经毒性物质的研究中发现，社会经济地位较高家庭的孩子与社会经济地位较低家庭的孩子相比，接触这些物质后智商下降变缓^[83]。在接触铅的儿童中，与社会经济地位较低的孩子相比，较高社会经济地位的儿童需要更多地暴露于铅才会对神经发育产生影响^[84]，且更易从有毒的铅接触中恢复^[85]。虽然 MASK 研究没有发现社会经济地位是显著影响因素^[36]，但一些前瞻性研究（如 MASK 研究和 PANDA 研究）发现，入组儿童的社会经济阶层比一般大众要高^[35,36]。然而，入组 GAS 研究儿童的母亲的教育水平与一般大众的母亲教育水平近似^[42]。虽然美国食品药品监督管理局的《药物安全警告》，将易受影响的年龄

窗口定义为 3 岁以下，但如上所述，该值只是根据目前最佳临床前数据得出的估计值。其他研究证明，麻醉暴露与 5 岁以下所有年龄儿童神经发育障碍有关^[38,86,87]，因此，实际易感年龄层目前尚不清楚。

来自环境神经毒素研究的经验

环境化学物质的神经毒性研究的发展，非常有特征性。由于试验设计、人群研究、暴露情况、测量结果及统计方法的差异，研究往往会得出与预计不同的结果。公共卫生界的其他研究，进一步确定了造成差异的关键因素，并就不同人群的风险程度达成了共识。一些最初认为有神经毒性的化学物质，都在后续的人群暴露水平风险下的研究中被证明是相对安全的。其中一个例子是乙基汞，它是一种疫苗防腐剂——硫柳汞的组成部分，一些人认为它会增加儿童罹患自闭症谱系障碍的风险^[88]。这种担心后来被证明是毫无根据的，目前将这种化学物质当作发育神经毒素的研究基本结束^[89]。随着研究数据不断积累，关于铅的研究更有启发性，其具有神经毒性的观点也有了戏剧性地发展。在 20 世纪 80 年代，关于“是否存在铅的亚临床毒性”，还是它仅仅受到贫穷相关混杂因素的干扰，其争论非常激烈。直到 30 多年后，基于不同环境下进行的多种研究，经过世界卫生组织（日内瓦，瑞士）与疾病控制和预防中心（亚特兰大，佐治亚州）等权威机构的一致同意，任何水平的铅暴露都不能认为是“安全”的^[90,91]。如果有人在 1980 年预言，对任何水平的铅暴露均有害的认知会达成最终共识，都会被当成笑话。在对低剂量铅的神经毒性进行因果推断时，另一个重要的方法是，对仅基于观察性研究的流行病学证据进行比较，并确认其是否与实验动物研究（尤其是非人灵长类动物）的结论保持一致^[92]。

有关早期杀虫剂暴露和神经毒性影响的研究，也遵循了类似的研究方法，同时也为风险评估提供了新的视角。例如，就机制方面，接触有机磷杀虫剂对大脑发育的影响，最初被认为与其急性全身毒性的机制相同，即，乙酰胆碱酯酶抑制及其继发的胆碱能神经紊乱^[93]。随后的证据表明，其他非胆碱能机制会靶向发育中的大脑特定事件，且随后会出现一系列的认知和行为能力的损害^[94]。值得注意的是，对于农药和杀虫剂来说，已经证明在低剂量下，非胆碱能机制占主导地位，而在高剂量下，胆碱酯酶抑制作用则占主导地位。这类进展中的研究带来的警示是，由于可能存在不同的作用机制，依据经典剂量 - 反应关系的传统风险评估方法，可能不适

用于某些神经毒物的研究，而需要进一步临床前研究才能阐明。对于某些神经毒性，发育过程中暴露儿童的年龄不同，造成细胞、神经系统及神经行为方面的毒性效应也可能不同。因此在评估神经毒素时，评估时机也很重要。

最近，长时间随访获得的越来越多的证据都证明了杀虫剂的长期影响：至少一种杀虫剂会造成童年中期的运动缺陷和震颤等，而早期的安全性研究中没有发现这些行为及其对神经中枢的影响^[95]。以上经验表明，需要考虑早期毒性物质暴露对健康影响研究的新范式^[65]。

结论

随着临床研究越来越多，一些研究发现了麻醉药物暴露与某些神经发育缺陷的相关性，但其他研究尚未发现类似结论。目前还未发现麻醉暴露与智力发育具有相关性，但包括行为能力在内的其他损害已有一致报道，同时呼应了非人灵长类动物的研究结果。虽然这些结果可帮助判断麻醉暴露引起的损伤表型，但为了判断到底是麻醉药物，还是手术或围术期相关因素引起的损伤表型，亟待提出新的研究方法。目前已经提出了几种临床研究途径，但这些研究在回答“麻醉药物是否会导致儿童神经发育缺陷？”的基本问题时，仍然存疑。对比其他探讨可诱发神经毒性的潜在环境化学物质的研究，对于麻醉药物的相关研究目前正处于发展阶段，研究人员应不断开发新的策略，来解决这些研究的方法学问题。在完成进一步的研究之前，没有人能确定本研究的结局是否会接近铅剂或乙基汞。然而，目前的共识是，对于评估麻醉药物对神经发育的长期影响，进一步的研究非常必要，这将为需要手术和麻醉的儿童临床决策提供帮助。

致谢

Acknowledgments

The authors acknowledge Bradley Peterson, M.D. (Institute for the Developing Mind, Children's Hospital, Los Angeles, California, and Division of Child and Adolescent Psychiatry, Keck School of Medicine, University of Southern California, Los Angeles, California), for helpful discussions regarding endophenotypes.

利益冲突

Competing Interests

This group of authors was assembled by SmartTots (San Francisco, California), a public-private partnership between the U.S. Food and Drug Administration (Silver Spring, Maryland) and the International Anesthesia Research Society (San Francisco,

California) formed in 2009 to evaluate the possibility of adverse consequences of general anesthesia in young patients. No authors received any remuneration for their involvement in this article. However, any funding of the authors by SmartTots directly or indirectly or by either the Food and Drug Administration or the International Anesthesia Research Society is disclosed. While the International Anesthesia Research Society and Food and Drug Administration have shared interests and activities, they have no financial relationship, and each group is responsible for its own activities and resources. The International Anesthesia Research Society, however, does receive a National Institutes of Health (Bethesda, Maryland) grant from the Food and Drug Administration for specific research and administrative activities in support of SmartTots. Dr. Ing received a 1-yr SmartTots research grant in 2012 for the project "Anesthetic Exposure Duration and Eff on Cognitive Language Ability." Dr. Warner and Dr. Flick received funding from the Food and Drug Administration between 2008 and 2011 (Food and Drug Administration SOL-08-SAFEKIDS CLIN 005–Project 5–Assessment of Longterm Cognitive Development following General Anesthesia as an Infant). Dr. Sun received funding from SmartTots between 2013 and 2016 to support the Pediatric Anesthesia and NeuroDevelopment Assessment (PANDA) Study and a conference grant to support the 2016 PANDA Symposium (New York, New York) and was the Medical Director of SmartTots from 2017 to 2018. She also received funding from the Food and Drug Administration between 2008 and 2011 (Food and Drug Administration SOL-08-SAFEKIDS Clin 004–Project 4) for the PANDA study from 2020 to 2022 (Food and Drug Administration 5U01 FD005936-05, subaward 417811G/UR FAO GR511088) for participation in the Analgesic, Anesthetic, and Addiction Clinical Trial Translations, Innovations, Opportunities, and Networks (ACTION) public-private partnership, and from 2019 to 2023 (Food and Drug Administration contract 75F40119C10101 for BAA EETWP#31) for the project Neurodevelopmental Outcomes in Infants Receiving Opioid-Replacement Pharmacotherapy for Neonatal Opioid Withdrawal Syndrome. Dr. Sun and Dr. Davidson are also co–editor-in-chiefs of the Anesthesiology section of UpToDate, Riverwoods, Illinois. Dr. McCann received funding from the Food and Drug Administration between 2008 and 2011 (Food and Drug Administration SOL-08-SAFEKIDS Clin 002–Project 2) for the General Anesthesia or Awake–Regional Anesthesia in Infancy (GAS) trial. Dr. Orser and Dr. Suresh serve on the Steering Committee for SmartTots without compensation or reimbursement. International Anesthesia Research Society policy specifically prohibits any payments to Trustees for work related to SmartTots. In addition, they serve as members of the International Anesthesia Research Society Board of Trustees and International

Anesthesia Research Society Officers. As trustees, they receive reimbursement for travel expenses on behalf of International Anesthesia Research Society and honoraria for meetings on travel days. As officers, they receive a small stipend in addition to travel reimbursement. Dr. Andropoulos also serves on the Steering Committee for SmartTots without compensation or reimbursement, but his institution receives a partial salary reimbursement for his service as Medical Officer under the Food and Drug Administration grant. Dr. Davidson is an Executive Editor of Anesthesiology, and Dr. Vutskits is an Editor of Anesthesiology. Dr. Orser is also co-director of the Perioperative Brain Health Center (Toronto, Ontario, Canada; <http://www.perioperativebrainhealth.com>); is a named inventor on a Canadian patent (2,852,978) and two U.S. patents (9,517,265 and 10,981,954) describing new methods for preventing and treating delirium and persistent neurocognitive deficits after anesthesia and surgery; and also collaborates on clinical studies supported by in-kind software donations from Cogstate Ltd. (New Haven, Connecticut). The other authors declare no competing interests.

研究支持

Research Support

Support was provided solely from institutional and/or departmental sources.

通信地址

Correspondence

Address correspondence to Dr. Ing: Columbia University Vagelos College of Physicians and Surgeons and Mailman School of Public Health, 622 West 168th Street, BHN 4-440, New York, New York 10032. ci2119@cumc.columbia.edu. Anesthesiology's articles are made freely accessible to all readers on www.anesthesiology.org, for personal use only, 6 months from the cover date of the issue.



扫描二维码
查看本文参考文献



关注博医学
获取更多学术信息

点评

麻醉与大脑发育：问题与前路

重庆医科大学附属第一医院麻醉科 闵苏

目前，在动物模型中，麻醉药物可以干扰神经发育，但在人类大脑发育过程中存在较多混杂因素。应用许多物种存在的形态学和行为学变化来预示人类大脑发育的缺陷，进而证明儿童脑损伤表型存在挑战性。如今，我们对儿童短暂单次的早期麻醉用药与普通智力测试的一系列神经发育缺陷无关的认识越发清晰。然而，在人类研究和非人灵长类动物的研究中发现，包括行为学在内的其他神经发育的缺陷，结果较为一致。儿童麻醉神经毒性造成的行为学缺陷，是否仅是一种表型，目前仍存在较大的争议。

Caleb Ing 等人^[1]在本文中对专家共识和分歧进行了描述，总结了临床前期证据和临床证据，提示了未来多种临床研究路径，并将麻醉药物与另外可疑的神经毒素进行了对比研究。

麻醉药物是否对儿童发育时期的大脑具有神经毒性，存在许多需要回答的问题：

1. 在动物研究中，不同种属动物（啮齿类、非人灵长类等）结局指标存在异质性，且动物模型结局指标与人类研究结局指标也存在异质性。因此，无法将动物模型指标（如糖水偏好实验、Morris 水迷宫实验）直接应用于人类临床研究。

2. 人类研究中存在多种混杂因素：评估神经发育的持续时间较长、难以早期识别神经发育缺陷、围术期存在如生理紊乱、与手术相关的炎症和心理应激、本身存在的生理障碍或严重疾病等影响因素。

3. 由于伦理等原因无法真正实现随机对照实验，故作者认为应该采取新方法进行进一步的研究，从而实现动物研究到临床人类研究的转化。

面对上述困境，针对未来的研究方向提供的建议：

1. 现如今尚无最佳临床研究设计，随机临床研究也难以实施，期待新方法的出现。
2. 应将因果理论应用于观察性研究中，指导利用数据建立合理的因果关系，但无法真正剥离围术期其他因素的影响。
3. 可寻找生物标志物或更为灵敏的中间结果进行预测，如脑成像研究或血清分析，找到既能早期高效识别神经发育损伤，又能揭示内在机制联系的生物标志物。
4. 产前麻醉是一个可关注的研究路径，分娩前和分娩期麻醉用药对儿童发育脑的影响是值得关注的。
5. 非人灵长类动物的原始研究数据和人类的研究报告存在一致性，具有重要意义。

此外，多次和长时间暴露、先天具有某些畸形及社会经济地位较低的儿童的神经发育可能更易受到损伤。将麻醉药物的研究，与已被评估为潜在环境神经毒素的化学物质的研究相比较，麻醉药物神经毒性的研究也许还处于中间阶段，随着环境和时代的变迁，也有适应的过程。

Caleb Ing 等作者的写作构架完整，同时在本文最后分析了各作者背后的利益冲突及研究支持，表明本文作者观点更具中立性和客观性。在本研究的应用过程中，加强刺激儿童神经发育的外界信息才应是重点，这类刺激不应仅存在于医院这一单一环节，更应将家庭健康和环境因素这一理念深入到每个家庭的建设之中。

参考文献

1. Ing C, Warner DO, Sun LS, et al. Anesthesia and Developing Brains: Unanswered Questions and Proposed Paths Forward. *Anesthesiology*. 2022 Mar 1;136(3):500-512.

This Chinese commentary is provided by the editorial board members of the Chinese local edition of *Anesthesiology* and is not a translation of all or part of *Anesthesiology* original content, and has not been peer-reviewed.

本中文评论由《麻醉学》中文版编委会成员提供，并非全部或部分为《麻醉学》原文的翻译，未经同行评审。

ANESTHESIOLOGY

全身麻醉剖宫产孕妇插管困难的发生率和风险因素：
一项多中心回顾性队列研究Frequency and Risk Factors for Difficult Intubation in
Women Undergoing General Anesthesia for Cesarean
Delivery: A Multicenter Retrospective Cohort Analysis

Sharon C. Reale, Melissa E. Bauer, Thomas T. Klumpner, Michael F. Aziz, Kara G. Fields, Rachel Hurwitz, Manal Saad, Sachin Kheterpal, Brian T. Bateman

翻译：陆军军医大学第二附属医院麻醉科 吴卓熙；审校：温州医科大学附属第二医院麻醉科 袁开明

编辑视角

关于本话题的已知内容：

- 既往报道估算的产科人群的插管困难和插管失败的发生率差异较大，两者分别为 0.3%-3.3% 和 0%-0.4%。
- 上述数据主要基于早期研究，鉴于局部麻醉的应用越来越广泛，并且采用了更为优质的气道管理方案（包括视频喉镜），现在的发生率可能有所不同。

本文提出的新观点：

- 在 14,000 多例接受全身麻醉剖宫产的孕妇中，发生插管困难的风险为 1:49，发生插管失败的风险为 1:808。
- 插管困难的风险因素包括身体质量指数增加、Mallampati 评分为 III 或 IV、舌颌间距小、下颌前突受限、张口度受限以及颈椎活动受限。

摘要

背景：

尽管既往报道的产科人群插管困难的发生率数据较早且样本量较小，但是差异却很大。本研究旨在对接受全麻剖宫产孕妇的插管困难和插管失败的发生率进行最新评估，并揭示全麻剖宫产孕妇插管困难的风险因素。

方法：

这是一项多中心、回顾性队列研究，数据来自多

中心围术期转归研究团队数据库。研究人群包括 2004 年 -2019 年间在 45 家医疗中心接受全麻剖宫产的 15 岁 -44 岁的孕妇。共同主要结局为插管困难和插管失败的发生率。插管困难的定义是：Cormack-Lehane 3 级或更高、进行过 3 次或以上插管尝试、补救性纤支镜引导插管以及补救性声门上气道或外科气道。插管失败的定义是：任何没有成功置入气管的尝试。我们评估了插管困难和插管失败的发生率，还评估了患者人口统计学、解剖学及产科三个因素与插管困难之间的潜在关联。

结果：

本研究纳入了 14,748 例在全麻状态下进行剖宫产手术的孕妇患者。有 295 例患者出现插管困难，发生率为 1:49（95% 置信区间 [confidence interval, CI], 1:55-1:44; n=14,531）；有 18 例患者出现插管失败，发生率为 1:808（95% CI, 1:1,276-1:511; n=14,537）。插管困难风险最高的因素包括：身体质量指数增加、Mallampati 评分 III 或 IV、舌颌间距小、下颌前突受限、张口度受限以及颈椎活动受限。

结论：

在这项包含了 14,000 多例全麻剖宫产孕妇患者的大型、多中心、最新研究中，插管困难的总体发生率为 1:49，插管失败的总体发生率为 1:808。多数插管困难的风险因素本质上并非产科因素。这些数据表明，产妇插管困难仍然是一个需要持续关注的问题。

（ANESTHESIOLOGY 2022; 136:697-708）

在既往报道中，所估算的产科人群插管困难和插管失败的发生率差异很大，两者分别为 0.3%-3.3% 和 0%-0.4%，比普通外科人群报道的发生率高好几倍^[1-13]。然而，报道产科人群的插管困难和插管失败发生率的研究，大多来自美国以外的国家或较小的医学中心。此外，椎管内麻醉比例的增加可能会影响该人群插管困难的发生率^[14]。近年来，随着视频喉镜的普及和其使用范围的大幅扩大，插管困难的发生率也可能受到了影响^[15-17]。

插管困难或失败可能与产妇和新生儿的发病率和死亡率有关，鉴于此，识别插管困难的高危患者并为其做好插管困难的准备——在理想情况下为此类患者尽早进行椎管内麻醉——尤为重要。此外，研究表明，Mallampati 评分、肥胖、年龄以及急诊手术状态是产科人群插管困难的潜在风险因素^[2,3,5,11,18,19]。然而，关于产科患者风险因素的文献存在局限性：这些研究通常时间久远、样本量小、临床数据不够详实或仅为单中心研究。

本研究旨在利用多中心围术期转归研究团队数据库内的大量剖宫产记录，更新美国因剖宫产而接受全麻的孕妇出现插管困难和插管失败的发生率，并揭示插管困难的风险因素，以便根据全麻剖宫产孕妇可能特有的因素进行风险分层。

材料和方法

这是一项利用多中心围术期转归研究团队数据库开展的多中心、回顾性、观察性队列研究。多中心围术期转归研究团队是一个成立于 2008 年的联盟机构，它的共享数据库可以推动围术期转归调查。关于多中心围术期转归研究团队研究数据库的综合方法学，既往文献已有详细的描述^[18,20]。每个多中心围术期转归研究团队的成员机构都用电子健康记录来提取数据并将数据导出至共享数据库中。在机构层面对数据和患者进行验证，以确保数据的质量和一致性。附录 2 为多中心围术期转归研究团队所提供的产科患者的机构。每个机构都已获得相应的机构审查委员会的批准，并已免除知情同意书。在进行数据访问之前，研究方案（包含数据分析和统计计划）由多中心围术期转归研究团队的围术期临床研究委员会编写、归档及批准，研究计划中部分内容经同行评审后进行修改。

我们将 2004 年 2 月 6 日 -2019 年 1 月 11 日期间，在 45 个多中心围术期转归研究团队医疗机构中接受全麻剖宫产的 15 岁 -44 岁孕妇纳入研究。应用相应的程

序代码和先前描述的剖宫产搜索词列表^[21]对该研究人群进行定义。

结局

主要结局包括产科插管困难和插管失败的发生率。通过数据库的电子检索功能自动识别以下任意一项潜在的插管困难患者：观察到的或标识为困难气管插管、直接或视频喉镜检查 Cormack-Lehane 3 级及以上、3 次或以上插管尝试、纤支镜引导插管、置入喉罩、外科气道、记录神经肌肉阻滞剂给药但没有同时记录气管插管，或任何有记录的直接或视频喉镜检查但没有同时记录气管插管。为了使检索结果的灵敏度最大化，我们对用于数据库电子检索的插管困难的最初定义进行了扩展。两名独立研究人员（S.C.R 和 R.H. 或 M.S.）查阅了所有以电子检索方式确定的潜在插管困难的案例，手动将患者分类为插管困难或插管失败。研究人员之间如有不一致，则由共同作者（S.C.R、R.H、M.S. 及 T.T.K.）讨论解决。在患者的最终人工判断中，使用先前的定义确定插管困难：困难喉镜检查（定义为直接或视频喉镜检查 Cormack-Lehane 分级大于 3 级或更高）、3 次或更多插管尝试、喉镜暴露失败后的纤支镜插管以及使用补救性声门上气道或外科气道装置。插管失败是插管困难的一个亚组，定义为任何插管尝试均未成功放置气管内插管（包括一次尝试失败后改用面罩通气或声门上气道装置）^[16,22,23]。我们计算了全麻剖宫产孕妇插管困难和插管失败的发生率以及相关的 95% CI 值。

风险因素

根据先前文献中研究的生物学原因和风险因素，我们评估了以下导致全麻剖宫产孕妇插管困难的潜在风险因素^[2,5,11,18,19,24]：年龄（35 岁 -39 岁及以上 vs. 35 岁以下）、身体质量指数（25 kg/m²-39.9 kg/m² 及以上 vs. 小于 25 kg/m²）、种族 / 民族（亚洲人或太平洋岛民、黑色人种、西班牙裔或其他 / 未知 vs. 白色人种）、美国麻醉医师协会（绍姆堡，伊利诺斯州）身体状况（Ⅲ或Ⅳ级 vs. Ⅰ或Ⅱ级）、分娩年份在 2004 年 -2011 年期间、Mallampati 评分（Ⅲ或Ⅳ级 vs. Ⅰ或Ⅱ级）、舌颌间距小（小于 3 指）、主观上下颌前突受限、张口度受限（小于 3 cm）、颈部解剖结构改变、颈椎活动受限、剖宫产、引产、早产、多胎妊娠以及合并先兆子痫或子痫。

统计分析

我们估计了 45 个机构中所有全麻剖宫产患者插管困难的发生率，根据患者个体特征、风险因素的数量以

及插管失败的发生率进行总体分层。发生率以点估计值和 95% Wilson 得分 CI 表示。使用评分员间可信度 (K) 和 95% CI 对两位将患者手动分类为插管困难和插管失败的研究人员进行评分员间可信度量化。

多元逻辑回归模型用于估计 16 个潜在风险因素与插管困难风险之间的关联, 包括未校正的风险因素和调整的其他潜在风险因素。通过每个模型中包含的用于医院识别的随机截距, 来解释同一家医院的手术之间的相关性。风险因素分析排除了未识别的医院患者 (n=114)。该数据库包括: 15 年期间在 45 个医疗中心收集的用于临床而非研究目的的变量, 这些变量的本地文档、电子健康记录和数据的提交流程都不同, 因此绝大多数 (81%) 潜在风险因素的数据都处于缺失状态。使用多重插补分析法来分析缺失数据中低于 40% 的潜在风险因素, 并将其纳入风险因素调整模型; 这些变量的观测数据多于缺失数据, 因此可以在评估插补模型拟合时对观测数据和插补数据的分布进行有意义的比较。比较结果为缺失数据大于等于 40% 的潜在风险因素属于多重插补分析法的次优候选者, 且仅对完整病例分析进行评估。具体而言, 当潜在风险因素的缺失数据大于等于 40% 时, 我们对每个风险因素单独建模以进行完整的病例分析, 从而评估该潜在风险因素与调整后插管困难发生率的联系, 而非与其他潜在风险因素合并起来进行分析。对于缺失数据少于 40% 的潜在风险因素, 我们使用独立模型和合并模型同时进行评估。独立模型用于评估该潜在风险因素与经位置调整后的插管困难发生率之间的关联; 合并模型使用多重插补分析法, 以评估调整了位置和其他潜在风险因素后, 该风险因素与插管困难发生率的关联。具体来说, 根据观察到的潜在风险因素 (缺失数据少于 40%) 和插管困难值, 应用完全条件规范法^[25] 创建 65 个估算数据库。总共进行了 65 次插补, 因为在交付插补模型中有 63% 至少包含一个缺失值, 所以建议插补的数量应至少与不完整的观察数量一样多^[26]。插补模型拟合是通过比较每个插补变量的前五个插补数据库中的观察值与插补值的分布来进行评估的。使用多元逻辑回归模型估计 65 个估算数据库中每个数据的比值比和相应的标准误差, 然后使用 Rubin 规则^[27] 将点估计值和标准误差结合, 产生具有相应 95% CI 值的汇总比值比。作为描述性分析, 插管困难的风险是按潜在风险因素的数量分层计算的, 插管困难的位置调整比值比大于等于 1.5。

逻辑回归模型用于模拟分娩时间与插管困难发生率

之间的关联, 使用有 4 个节点的限制性立方样条使风险因素与结局的对数几率之间产生非线性关系^[28]。逻辑回归模型用于估计 2019 年 1 月 11 日 (数据最后一天) 与 2011 年 7 月 25 日 (数据开始和结束的中间时间) 的插管困难的比值比以及相应的 95% CI 值。

所有统计的假设检验都是双尾检测。使用软件版本 9.4 的 SAS (SAS 机构, 英国) 和软件版本 3.6.1 的 R (R 统计计算基金会, 美国) 中的 rms 包进行统计分析。

在分析之前, 我们预计在多中心围术期转归研究团队数据库中识别出大约 13,000 例接受全麻剖宫产的患者。据报道, 接受全麻剖宫产患者插管困难的发生率为 0.2%-3.0%^[1-5]。假设气管插管困难的发生率为 1.0%, 我们确定对 13,000 例患者的分析将有 99% 的概率达到 95% 的 Wilson CI 半宽区间, 发生率为 $\pm 0.2\%$ 。

结局

我们在多中心围术期转归研究团队数据库中收集了 14,537 例报告了插管困难和/或失败的全麻剖宫产患者。其中, 1,236 例被确定为潜在插管困难 (图 1); 人工复核插管困难 295 例, 其发生率为 2.03% (95% CI, 1.81-2.27); 插管失败 18 例, 其发生率为 0.12% (95% CI, 0.08-0.20)。剖宫产产妇来自 45 个独立医疗机构: 31 家学术性医学院附属医院和 14 家社区医院。独立研究人员对插管困难结果的评分员间可信度 (K) 为 0.88 (95% CI, 0.85-0.90); 插管失败结果的 K 为 0.82 (95% CI, 0.78-0.86)。

插管困难和插管失败的处理方法见表 1。在插管困难中, 87.8% 为喉镜暴露困难, 定义为直接或视频喉镜 Cormack-Lehane 3 级或 4 级 (仅因为喉镜暴露困难, 68.5% 的患者被归类为插管困难); 16.3% 需要进行 3 次以上的插管尝试; 11.5% 的患者需要放置声门上气道并最终插管成功; 2.4% 的患者需要进行纤维支气管镜插管并插管成功。在 18 例插管失败的患者中, 全部通过放置声门上气道进行补救。1 例纤维支气管镜插管尝试失败, 随后通过放置外科气道补救成功。在插管困难的患者中, 有 1 例发生心脏骤停, 随后进行心肺复苏并最终恢复自主循环。心脏骤停的病因不明, 但子宫因持续出血而切除。在插管困难或失败的患者中没有孕产妇死亡; 在插管困难的患者中, 有 1 例发生误吸事件、1 例牙齿损伤及 4 例咽部损伤; 然而, 没有对这些并发症进行常规分析说明, 只有在术中麻醉记录中特别提到时才得到注意。

我们对 16 种患者特征与插管困难的潜在关联进行了评估（表 2 和表 3）。使用完整案例分析法来评估缺失数据大于等于 40% 的潜在风险因素，使用多重插补分析法来评估缺失数据小于 40% 的潜在风险因素。附录 3 显示：每个估算变量的前五个插补数据集中的观察值与插补值的分布相似，这表示可接受的估算模型拟合。与身体质量指数小于 25 kg/m^2 的孕妇相比，身体质量指数为 25 kg/m^2 - 39.9 kg/m^2 孕妇插管困难的比值比为 1.55（95% CI, 0.88-2.73），指数大于等于 40 kg/m^2 孕妇的比值比为 2.71（95% CI, 1.53-4.8）。在身体质

量指数大于等于 40 kg/m^2 的 28 名孕妇中，1 例发生了插管困难。一些气道因素也与发生插管困难的风险密切相关。与 Mallampati I 或 II 级相比，Mallampati III 级发生插管困难的比值比为 2.37（95% CI, 1.72-3.27），而 Mallampati IV 级的比值比为 4.6（95% CI, 2.61-8.2）；因此 Mallampati III 级中 1/28 的女性和 Mallampati IV 级中 1/12 的女性发生了插管困难。舌颌间距小、下颌前突受限、张口度和颈椎活动受限都与插管困难的风险增加有关。值得注意的是，张口度受限中有 1/9 的女性发生了插管困难。在产科因素中，合并先兆子痫或子痫的女性中有 1/33 发生了插管困难。

在校正所有其他潜在风险因素后（除了舌颌间距小、下颌前突受限、张口度受限、颈部解剖结构改变以及颈椎活动受限），把比值比大于 1.5 作为与插管困难的风险关联最高的因素，其中包括年龄大于等于 35 岁（比值比, 1.65; 95% CI, 1.23-2.21），年龄大于等于 40 岁（比值比, 2.17; 95% CI, 1.34-3.51）；身体质量指数大于等于 40 kg/m^2 （比值比, 2.02; 95% CI, 1.12-3.63），ASA IV 级（比值比, 1.65; 95% CI, 0.93-2.92），Mallampati III 级（比值比, 2.05; 95% CI, 1.46-2.86）和 Mallampati IV 级（比值比, 3.79; 95% CI, 2.10-6.9; 表 3）。

图 2 显示了根据患者存在的风险因素的数量进行分层的插管困难的发生率，1,066 例患者完整记录了与插管困难相关的所有因素。该分析中包含的因素是，在未调整其他潜在风险因素的情况下，插管困难的比值比大于等于 1.5 的因素。随着合并的风险因素数量的增加，观察到的插管困难的发生率也在增加。如果患者有 1 个插管困难风险因素，则插管困难的发生率为 0.8%（95% CI, 0.3-2.2）；有 2 个风险因素，发生率为 1.0%（95% CI, 0.3-2.8）；有 3 个风险因素，发生率为 3.7%（95% CI, 1.8-7.4）；有 4 个风险因素，发生率为 3.8%（95% CI, 1.3-10.6）；有 5 个或更多风险因素，发生率为 8.8%（95% CI, 3.0-23.0）。图 3 显示了 2004 年 -2019 年间随着时间的推移插管困难的发生率，本分析使用了有 4 个节点的限制性立方样条进行建模。2019 年 1 月 11 日（数据的最后一天）与 2011 年 7 月 25 日（数据开始和结束的中间时间）相比，插管困难的估计比值比和 95% CI 为 0.41（95% CI, 0.254-0.66）。

讨论

在这项大型、多中心研究中，我们分析了 14,000

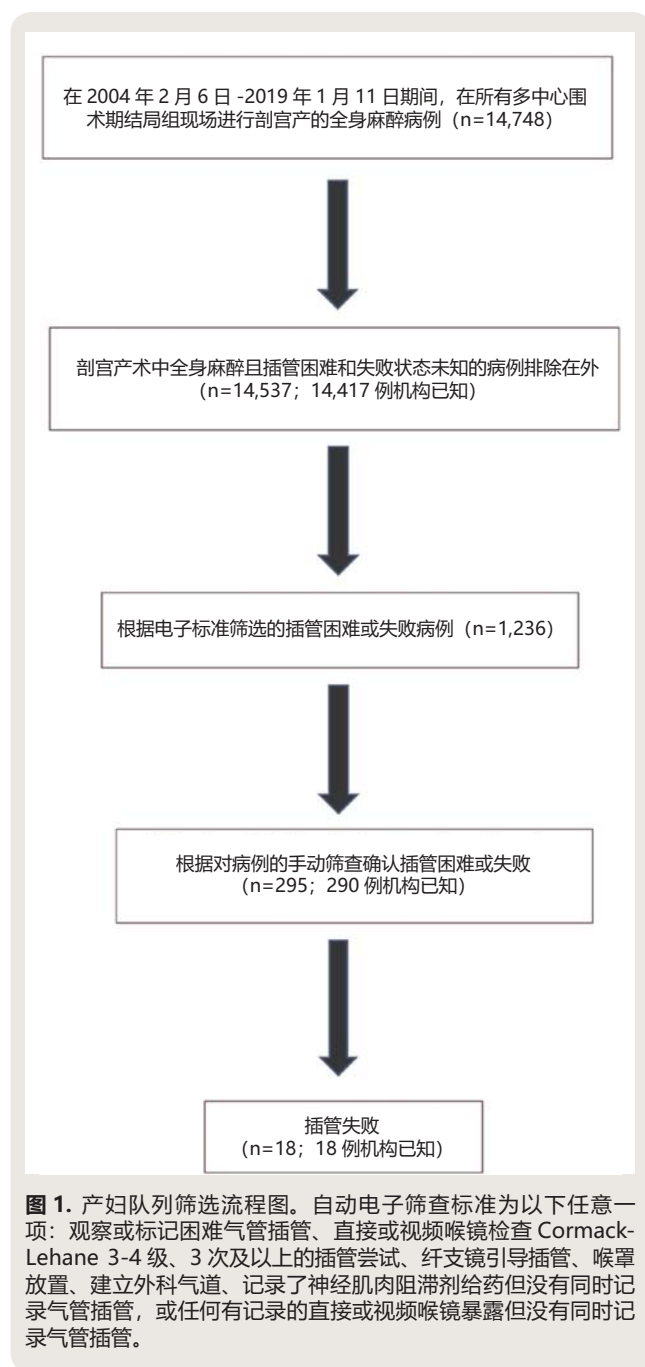


表 1. 2004 年 -2019 年接受全麻剖宫产的发生插管困难和插管失败的产科患者的特征

特征	插管困难, 数量 (%)	插管失败, 数量 (%)
总计	295 (2.0)	18 (0.1)
插管困难的标准		
Cormack-Lehane III或IV级 *	259 (87.8)	8 (44.4)
插管尝试超过 3 次 †	48 (16.3)	3 (16.7)
喉镜插管尝试失败后使用纤支镜插管	7 (2.4)	1 (5.6)
尝试声门上气道	34 (11.5)	18 (100)
尝试外科气道	1 (0.3)	1 (5.6)
管理方法		
直接喉镜检查失败 (如果尝试) ‡	49 (19.2)	14 (100)
视频喉镜检查失败 (如果尝试) §	26 (32.1)	10 (100)
面罩通气困难 Han' s 分级 3 或 4 级	7 (2.4)	2 (11.1)
并发症		
误吸	1 (0.3)	1 (5.6)
牙齿损伤	1 (0.3)	0
咽部损伤	4 (1.4)	0
心脏骤停	1 (0.3)	0
术中死亡	0	0

* 68.3% 的接受全麻剖宫产的患者记录了 Cormack-Lehane 分级。† 63.5% 的接受全麻剖宫产的患者记录了插管尝试次数。‡255 例插管困难和 14 例插管失败的患者中尝试了直接喉镜暴露。§ 81 例插管困难和 10 例插管失败的患者尝试了视频喉镜暴露。

多例全麻剖宫产中插管困难的发生率。分析结果为插管困难的风险为 1:49, 插管失败的风险为 1:808。多数插管困难的患者都通过喉镜暴露困难进行了分类, 即 Cormack-Lehane III 或 IV 级。共有 18% 的插管困难患者需要进行 3 次或多次喉镜插管尝试, 12% 的患者通过声门上气道成功建立通气。我们确定了产科插管困难的几个风险因素, 对拥有某些特征的患者而言, 发生插管困难的风险很大。身体质量指数大于等于 40 kg/m² 的女性中每 28 例发生 1 例、Mallampati IV 级的女性中每 12 例发生 1 例、张口度受限的女性中每 9 例发生 1 例。多数与插管困难密切相关的因素本质上并非产妇特有, 而是与患者或其气道特征有关。我们发现, 随着时间的推移, 插管困难的发生率在整个研究的后半段时间内有所下降。在此期间视频喉镜的普及可能与这一观察结果有关^[15-17], 但还需要进一步的研究来证实。

我们的研究中观察到的插管困难和插管失败的发生率与已发表的文献一致^[1-13]。但是, 由于这些转归并无标准定义, 纳入研究的患者人群和时间范围存在差异, 因此不同研究之间的发生率可比性不强。例如, 插管失败定义的扩展包括单剂琥珀胆碱后的插管失败和全麻期间的插管失败, 后者更接近我们采用的相对更严格的插管失败的定义^[3,8,9]。尽管如此, 我们的插管困难的发生率为 1:49, 与已发表文献中的结果一致; 既往研究的范

围为 1:30-1:400。我们的插管失败的发生率为 1:808, 也在已发表文献的范围内, 一个社区的系列患者的发生率为 0-1:200^[1-5]。我们还发现报道的 18 例插管失败的患者都是采用声门上气道装置进行补救, 这也与文献中在插管失败的情况下采用声门上气道的趋势一致^[5,29]。然而, 基于美国的大型多中心研究涵盖了多种医院类型和多种患者群体。此外, 与既往的相关研究对比, 我们还分析了插管困难的风险因素。

我们的研究结果表明, 在接受全麻剖宫产的孕妇中, 插管困难仍然是一个值得关注的问题, 特别是合并了插管困难最高风险因素的患者, 例如身体质量指数升高和气道解剖异常。制定早期麻醉计划可能更有助于减少以上患者进行气道干预的可能性。虽然视频喉镜逐渐普及并且麻醉方式逐渐向椎管内阻滞转变, 但全麻剖宫产的孕妇依然存在气道问题, 麻醉医师应认识到插管困难的可能性, 以及随着合并风险因素数量增加, 插管困难的风险也在增加。

本研究是迄今为止进行的规模最大的多中心样本评估, 其优势在于扩大了我们目前对全麻剖宫产孕妇插管困难的理解范围。由于拥有了较大的样本量, 我们能够更准确地估计与各种患者特征相关的插管困难风险, 并分析插管困难的产科风险因素。本研究的局限性在于基于电子健康记录数据的观察性研究所固有的缺点。假如

表 2. 产科患者特征

特征	总计, 数量	插管困难, 数量	每 1,000 例中插管困难的发生率 (95% CI)	数据完整度, %
年龄 (岁)				100
<35	11,526	209	18.1 (15.9-20.7)	
35-39	2,368	66	27.9 (22.0-35.3)	
≥ 40	637	20	31.4 (20.4-48.0)	
身体质量指数 (kg/m ²)				69.6
<25	1,252	8	6.4 (3.2-12.6)	
25-39.9	7,089	124	17.5 (14.7-20.8)	
≥ 40	1,768	63	35.6 (28.0-45.3)	
种族 / 民族				100
亚洲或太平洋岛民	522	6	11.5 (5.3-24.8)	
黑色人种	2,921	72	24.6 (19.6-30.9)	
西班牙裔	383	12	31.3 (18.0-54.0)	
白色人种	7,160	126	17.6 (14.8-20.9)	
其他 / 未知	3,545	79	22.3 (17.9-27.7)	
ASA 分级				96.9
I	519	16	30.8 (19.1-49.5)	
II	8,289	138	16.6 (14.1-19.6)	
III	4,703	119	25.3 (21.2-30.2)	
IV	536	15	28.0 (17.0-45.7)	
V	35	0	0 (0-98.9)	
VI	1	0	0 (0-793.5)	
分娩年份				100
2004-2005	125	2	16.0 (4.4-56.5)	
2006-2007	253	1	4.0 (0.7-22.0)	
2008-2009	579	15	25.9 (15.8-42.3)	
2010-2011	1,346	38	28.2 (20.6-38.5)	
2012-2013	2,249	59	26.2 (20.4-33.7)	
2014-2015	3,141	70	22.3 (17.7-28.1)	
2016-2017	4,722	89	18.8 (15.3-23.1)	
2018-2019	2,116	21	9.9 (6.5-15.1)	
Mallampati 评分				63.9
I 或 II	7,450	118	15.8 (13.2-18.9)	
III	1,673	59	35.3 (27.4-45.2)	
IV	163	14	85.9 (51.9-139.0)	
舌颌间距小, n				26.0
否	3,683	78	21.2 (17.0-26.4)	
是	88	6	68.2 (31.6-140.9)	
下颌前突受限, n				29.8
否	4,227	74	17.5 (14.0-21.9)	
是	107	5	46.7 (20.1-104.8)	
张口度受限, n				29.3
否	4,183	67	16.0 (12.6-20.3)	
是	71	8	112.7 (58.2-206.9)	
颈部解剖结构改变, n				33.9
否	4,555	68	14.9 (11.8-18.9)	
是	376	9	23.9 (12.6-44.9)	
颈椎活动受限, n				26.3
否	3,771	77	20.4 (16.4-25.4)	
是	54	4	74.1 (29.2-175.5)	
自然分娩中转剖宫产, n				72.1
否	8,482	180	21.2 (18.4-24.5)	
是	1,990	49	24.6 (18.7-32.4)	
引产, n				83.9
否	11,701	241	20.6 (18.2-23.3)	
是	492	15	30.5 (18.6-49.7)	
早产, n				72.4
否	9,098	195	21.4 (18.7-24.6)	
是	1,423	27	19.0 (13.1-27.5)	
多胎妊娠, n				72.4
否	9,986	211	21.1 (18.5-24.1)	
是	535	11	20.6 (11.5-36.4)	
合并先兆子痫或子痫, n				72.4
否	9,320	186	20.0 (17.3-23.0)	
是	1,201	36	30.0 (21.7-41.2)	

ASA, 美国麻醉医师协会。

表 3. 产科患者特征与插管困难发生率之间的关系

特征	位置调整 OR (95% CI)	位置和因素调整 OR (95% CI)	插管困难风险
总计			1:49
年龄			
<35 岁	参考	参考	1:55
35-39 岁	1.66 (1.24-2.21)	1.65 (1.23-2.21)	1:36
≥ 40 岁	2.14 (1.33-3.44)	2.17 (1.34-3.51)	1:32
身体质量指数			
<25 kg/m ²	参考	参考	1:156
25-39.9 kg/m ²	1.55 (0.88-2.73)	1.48 (0.84-2.60)	1:57
≥ 40 kg/m ²	2.71 (1.53-4.8)	2.02 (1.12-3.63)	1:28
种族 / 民族			
亚洲或太平洋岛民	0.89 (0.388-2.06)	0.89 (0.383-2.07)	1:87
黑色人种	1.46 (1.06-2.02)	1.34 (0.96-1.87)	1:41
西班牙裔	2.06 (1.07-4.0)	1.91 (0.98-3.75)	1:32
白色人种	参考	参考	1:57
其他 / 未知	1.17 (0.86-1.59)	1.10 (0.80-1.52)	1:45
ASA 分级			
I 或 II	参考	参考	1:57
III	1.61 (1.25-2.07)	1.23 (0.93-1.63)	1:40
IV - VI	2.01 (1.17-3.48)	1.65 (0.93-2.92)	1:38
分娩年份, 2004-2011*	1.21 (0.88-1.67)	1.37 (0.98-1.92)	1:41
Mallampati 评分			
I 或 II	参考	参考	1:63
III	2.37 (1.72-3.27)	2.05 (1.46-2.86)	1:28
IV	4.6 (2.61-8.2)	3.79 (2.10-6.85)	1:12
舌颌间距小 †	3.03 (1.27-7.3)		1:15
下颌前突受限 †	2.67 (1.04-6.9)		1:21
张口度受限 †	8.2 (3.72-17.9)		1:9
颈部解剖结构改变 †	1.85 (0.89-3.86)		1:42
颈椎活动受限 †	4.5 (1.54-13.0)		1:14
自然分娩中转剖宫产	1.11 (0.78-1.59)	1.20 (0.82-1.75)	1:41
引产	1.13 (0.62-2.06)	1.03 (0.54-1.94)	1:33
早产	1.02 (0.67-1.55)	0.98 (0.63-1.51)	1:53
多胎妊娠	1.09 (0.58-2.05)	1.09 (0.57-2.09)	1:49
合并先兆子痫或子病	1.67 (1.16-2.40)	1.28 (0.87-1.89)	1:33

除非另有说明, 否则所有 OR 和 CI 值均通过使用 Rubin' s 规则从 65 个估算数据集中的点估计和标准误差组合获得。

* 参考 2012 年 -2019 年。

† 由于数据缺失 ≥ 40%, 使用完整病例分析获得的因子和未包含在位置和因子调整模型中的因子的位置调整 OR 和 CI 值是使用多重插补法估计的。ASA, 美国麻醉医师协会。

患者文档不全面, 可能无法完全识别困难气管插管的风险因素。尤其是许多感兴趣的气道因素 (舌颌间距小、下颌前突受限、张口度受限、颈部解剖结构改变以及颈椎活动受限) 数据缺失超过 65%, 从而无法对其进行多重插补, 也没有分析和估计在调整其他潜在风险因素后, 其与插管困难的相关性。我们试图采用多重插补分析法

来解释没有大量缺失 (小于 40%) 的潜在风险因素的数据, 并获得了一个拟合良好的插补模型。但是, 来自完整案例和多重插补分析的所有估计值和 CI 值都必须在这种缺失的背景下进行解释。此外, 有多个患者在麻醉记录中被标记为插管困难, 但要么没有记录原因, 要么不符合我们的插管困难标准。因此, 在最终人工复核中,

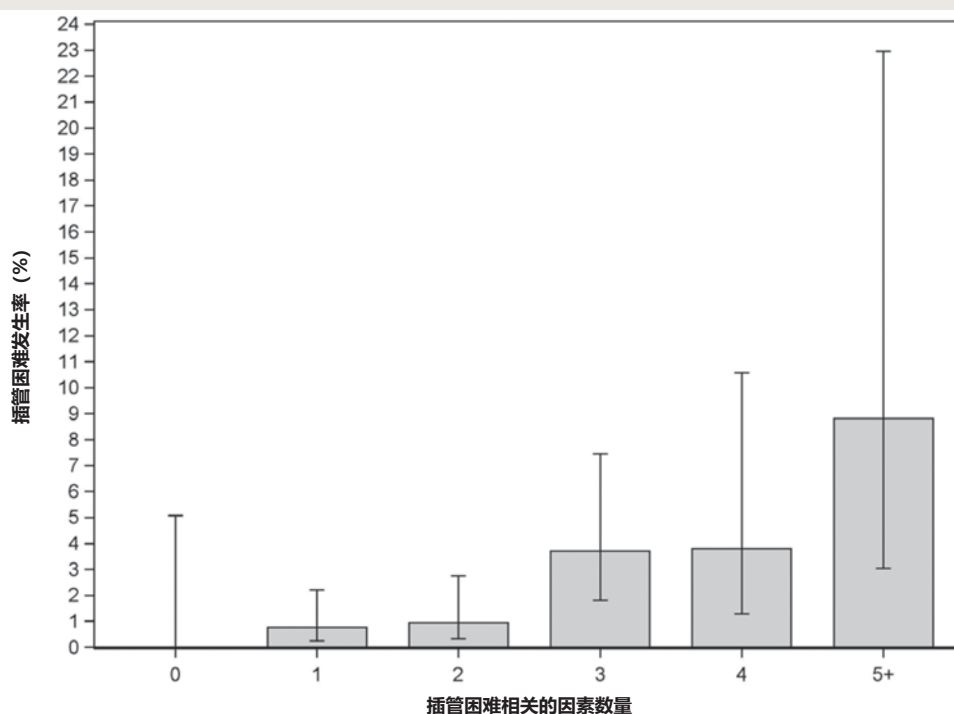


图 2. 按存在的风险因素数量分层的插管困难发生率。X 轴表示与插管困难相关的因素的数量。分析中包括的因素是插管困难的单变量 OR 大于 1.50 的因素：年龄 ≥ 35 岁，身体质量指数 ≥ 25 ，ASA 分级 III 或 IV，Mallampati III 或 IV 级，舌颌间距小、下颌前突受限、张口度受限、颈部解剖结构改变、颈椎活动受限以及合并先兆子痫或子痫（由于估计差异很大，种族除外）。Y 轴表示插管困难的发生率，误差线代表 95% CI。

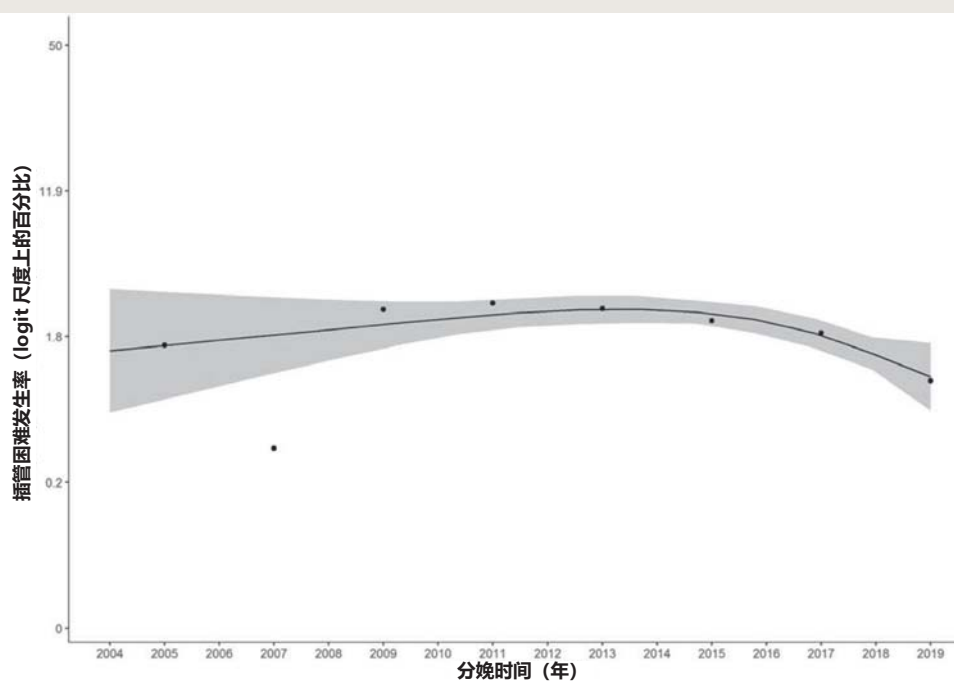


图 3. 随时间变化的插管困难发生率。X 轴表示分娩时间（年）。在 Y 轴上，线和色带分别代表预测频率和 95% CI，使用限制性立方样条的逻辑回归模型估计随时间推移的插管困难。轴在 logit 尺度上对应逻辑回归模型。散点图代表每 2 年期间观察到的插管困难的百分比。

这些患者未被计为插管困难，这意味着我们计算出的插管困难的发生率可能低于实际发生率。此外，尽管在整个分娩过程中 Mallampati 过度评分是一种已知现象^[30]，

但多中心围术期转归研究团队数据库仅包含每例患者的一次气道检查、每位麻醉医师对所用设备的掌握程度或气管插管的经验水平无法确定、一些插管尝试可能由教

学医院中相对缺乏经验的医师进行。在最初确定尝试直接喉镜还是视频喉镜时,各医疗单位的做法也可能不同,补救设备成功率的可比性也会随之发生改变。我们也无法确定剖宫产是否是在紧急情况下进行的,这可能会影响医师保障气道的能力。虽然多中心围术期转归研究团队数据库包含多个机构的大型数据库,但学术机构的占比过高。因此,患者群体的症状敏锐度可能更高,对社区实践不具有代表性。此外,由于已知或怀疑有困难气道的女性按计划接受局部麻醉的可能性更高,我们的结果可能无法推广到所有产科患者。

这些来自美国的大型多中心样本的数据表明,对于接受全麻剖宫产分娩的孕妇,我们需要继续关注其发生插管困难的风险。对于高危孕妇接受剖宫产时,应进行全面评估,如果可能,则早期应进行硬膜外镇痛,这也许有助于最大限度地减少其插管的风险。

研究支持

Research Support

Supported by departmental and institutional resources at each contributing site. In addition, partial funding-support underlying electronic health record data collection into the Multicenter Perioperative Outcomes Group registry was provided by Blue Cross Blue Shield of Michigan/Blue Care Network (Detroit,

Michigan) as part of the Blue Cross Blue Shield of Michigan/Blue Care Network Value Partnerships program. Although Blue Cross Blue Shield of Michigan/Blue Care Network and the Multicenter Perioperative Outcomes Group work collaboratively, the opinions, beliefs, and viewpoints expressed by the authors do not necessarily reflect the opinions, beliefs, and view-points of Blue Cross Blue Shield of Michigan/Blue Care Network or any of its employees.

利益冲突

Competing Interests

The authors declare no competing interests.

通信地址

Correspondence

Address correspondence-Dr. Reale: 75 Francis Street, CWN L1, Boston, Massachusetts 02115. screale@bwh.harvard.edu. This article may be accessed for personal use at no charge through the Journal Web site, www.anesthesiology.org.



扫描二维码
查看本文参考文献



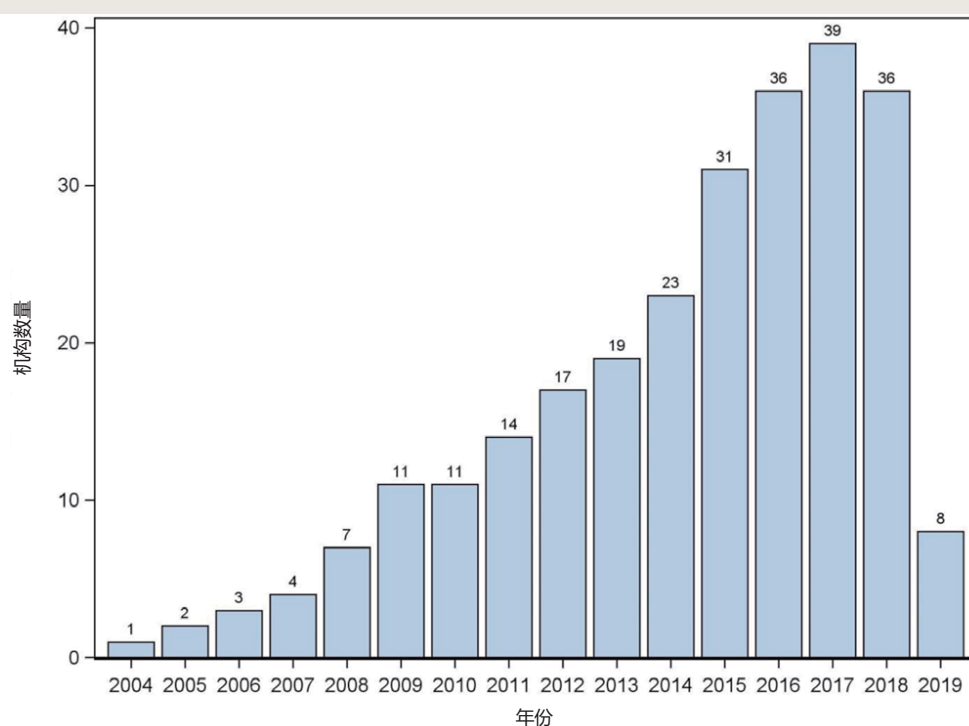
关注博医学
获取更多学术信息

附录 1. 多中心围术期结果小组合作者

以下是多中心围术期结果研究组成员的合作者:
J.David Clark, M.D., Ph.D., Karen B. Domino, M.D., M.P.H., Robert E. Freundlich, M.D., M.S., M.S.C.I.,

F.A.S.A., Roya Saffary, M.D., Robert B. Schonberger, M.D., M.H.S., Alvin F. Stewart, M.D., Brad M. Taicher, D.O., M.B.A., Sarah Tingle, M.D., Brandon Michael Togioka, M.D., Richard Urman, M.D., M.B.A., Shital Vachhani, M.D.

附录 2. 每年提供产科病例的多中心围术期结果组机构数量



附录 3. 五个插补数据集的观察值与插补值的分布

特征	观察值	插补值1	插补值2	插补值3	插补值4	插补值5
身体质量指数, 例数 (%)						
<25 kg/m ²	1,246 (12.5)	550 (12.5)	575 (13.0)	556 (12.6)	553 (12.5)	554 (12.6)
25 kg/m ² -39.9 kg/m ²	7,015 (70.1)	3,110 (70.5)	3,078 (69.8)	3,029 (68.7)	3,116 (70.7)	3,004 (68.1)
40 kg/m ² 或以上	1,746 (17.5)	750 (17.0)	757 (17.2)	825 (18.7)	741 (16.8)	852 (19.3)
ASA分级						
I or II	8,740 (62.6)	311 (69.9)	298 (67.0)	293 (65.8)	298 (67.0)	311 (69.9)
III	4,664 (33.4)	118 (26.5)	133 (29.9)	141 (31.7)	138 (31.0)	123 (27.6)
IV-VI	568 (4.1)	16 (3.6)	14 (3.2)	11 (2.5)	9 (2.0)	11 (2.5)
Mallampati 评分, 例数 (%)						
I or II	7,369 (80.2)	4,263 (81.5)	4,226 (80.8)	4,278 (81.8)	4,213 (80.5)	4,257 (81.4)
III	1,655 (18.0)	884 (16.9)	929 (17.8)	861 (16.5)	915 (17.5)	886 (16.9)
IV	162 (1.8)	84 (1.6)	76 (1.5)	92 (1.8)	103 (2.0)	88 (1.7)
自然分娩中转剖宫产 (%)						
否	8,432 (81.3)	3,309 (81.9)	3,291 (81.4)	3,312 (81.9)	3,288 (81.3)	3,321 (82.1)
是	1,942 (18.7)	734 (18.2)	752 (18.6)	731 (18.1)	755 (18.7)	722 (17.9)
引产 (%)						
否	11,608 (96.0)	2,224 (95.8)	2,203 (94.9)	2,213 (95.4)	2,203 (94.9)	2,217 (95.5)
是	488 (4.0)	97 (4.2)	118 (5.1)	108 (4.7)	118 (5.1)	104 (4.5)
早产 (%)						
否	9,008 (86.4)	3,415 (85.5)	3,446 (86.3)	3,411 (85.4)	3,374 (84.5)	3,450 (86.4)
是	1,414 (13.6)	580 (14.5)	549 (13.7)	584 (14.6)	621 (15.5)	545 (13.6)
多胎妊娠 (%)						
否	9,895 (94.9)	3,799 (95.1)	3,793 (94.9)	3,799 (95.1)	3,769 (94.3)	3,797 (95.0)
是	527 (5.1)	196 (4.9)	202 (5.1)	196 (4.9)	226 (5.7)	198 (5.0)
先兆子痫或子痫 (%)						
否	9,230 (88.6)	3,537 (88.5)	3,548 (88.8)	3,589 (89.8)	3,524 (88.2)	3,557 (89.0)
是	1,192 (11.4)	458 (11.5)	447 (11.2)	406 (10.2)	471 (11.8)	438 (11.0)

ASA, 美国麻醉医师协会。

点评

全身麻醉剖宫产孕妇插管困难的发生率和风险因素：一项多中心回顾性队列研究

陆军军医大学新桥医院麻醉科 李洪

我国剖宫产率较高，2017 年 Li 等人在 JAMA 报道，2008 年 -2014 年间我国剖宫产率达 34.9%^[1]。根据国家卫健委发布的《2018 年国家医疗服务与质量安全报告》中的数据显示，2017 年全国住院孕产妇平均剖宫产率为 43.56%。我国剖宫产率高的原因是多方面的，主要与分娩镇痛率较低、产科医师面对的医疗纠纷风险、麻醉医师人数不足等相关^[2]。剖宫产手术通常选择椎管内麻醉。一个来自美国哥伦比亚大学的研究团队，对美国纽约州立医院 2003 年-2014 年间未记录有全身麻醉或神经麻醉禁忌证的病例进行回顾性分析发现，全身麻醉病例显著增加麻醉相关并发症、手术切口感染、静脉血栓等的风险，但不包括死亡和心脏骤停^[3]。因此，各种临床实践指南均建议在剖宫产手术中优先选择椎管内麻醉。但对一些麻醉前已患有严重疾病或特殊产科情况的患者，以及存在椎管内麻醉禁忌证的产妇，则必须优先考虑全身麻醉。即使选择该麻醉方式可能会增加一定的风险因素，但也在临床可接受的范围内。由此可见，临床上首选全身麻醉的剖宫产手术患者的比例很低。

由于剖宫产患者首选椎管内麻醉，并且随着可视化气道工具的快速发展，产科患者发生插管困难或失败的情况很少发生，因此很容易在术前忽视对产妇困难气道的评估。但产科人群气管插管困难和失败的发生率约为 0.3%-3.3%^[4]，仍高于普通外科手术。而且，剖宫产术中有较大比例的患者属于急诊手术，且因椎管内麻醉失败改全麻后留给麻醉医师的气道评估和准备时间很有限。在全麻诱导过程中气道建立失败会导致患者面临严重的身体和心理疾病，并可能导致母亲和婴儿死亡。此外，医务人员也面临医疗纠纷的困扰。因此，麻醉前对剖宫产产妇进行气道评估和插管工具准备，且麻醉医师进行相关培训从而避免因气管插管失败给患者带来伤害显得尤为重要^[5]。

Reale 等人^[6]利用多中心围术期剖宫产患者麻醉数据库开展了一项多中心、回顾性队列研究。研究人群纳入了 2004 年 -2019 年间 45 家医疗中心、年龄为 15 岁-44 岁、接受全身麻醉剖宫产的女性患者，主要结局为插管困难和失败的发生率。插管困难定义为采用直接喉镜或 Cormack-Lehane 视频喉镜观看 ≥ 3 次、插管尝试 ≥ 3 次、使用光纤插管、声门上气道或气管切开等。插管失败定义为没有成功放置气管导管的任何插管尝试。Reale 等人还评估了插管困难和失败的发生率，回顾分析了接受全身麻醉剖宫产的 14,748 例患者，其中有 295 例发生插管困难，发生率为 1:49（95% 置信区间 [confidence interval, CI], 1:55-1:44; n=14,531）；有 18 例出现插管失败，发生率为 1:808（95% CI, 1:1,276-1:511; n=14,537）。插管困难风险最高的因素包括年龄 ≥ 35 岁、身体质量指数（body mass index, BMI）增加、Mallampati 评分 $>III$ 级、ASA 分级 $>III$ 、舌颌间距小、张口度受限和颈椎活动受限等。Reale 等人的研究结果表明，行剖宫产术的全身麻醉患者插管困难的总体发生率约为 2%，插管失败的风险为 0.12%。多数插管困难的风险因素本质上并非产科因素。这些数据表明，产科插管困难仍然是一个需要持续关注的问题，麻醉前做好困难气道评估、完善的气道工具准备，以及平时注重对困难气道处理的操作培训是预防插管失败的重要措施。

参考文献

1. Li HT, Luo S, Trasande L, et al. Geographic Variations and Temporal Trends in Cesarean Delivery Rates in China, 2008-2014. JAMA.2017;317(1):69-76
2. Zhao P, Cai Z, Huang A, et al. Why is the labor epidural rate low and cesarean delivery rate high? A survey of Chinese perinatal care providers. PLoS One.2021;16(5):e0251345
3. Guglielminotti J, Landau R, Li G. Adverse Events and Factors Associated with Potentially Avoidable Use of General Anesthesia in Cesarean Deliveries. Anesthesiology. 2019;130(6):912-922.
4. Djabatey EA, Barclay PM. Difficult and failed intubation in 3430 obstetric general anaesthetics. Anaesthesia 2009; 64:1168-71
5. Vasdev GM, Harrison BA, et al. Management of the difficult and failed airway in obstetric anesthesia. J Anesth.2008;22(1):38-48
6. Reale SC, Bauer M, Klumpner TT, et al. Frequency and Risk Factors for Difficult Intubation in Women Undergoing General Anesthesia for Cesarean Delivery: A Multicenter Retrospective Cohort Analysis. Anesthesiology.2022;136(5):697-708

This Chinese commentary is provided by the editorial board members of the Chinese local edition of Anesthesiology and is not a translation of all or part of Anesthesiology original content, and has not been peer-reviewed.

本中文评论由《麻醉学》中文版编委会成员提供，并非全部或部分为《麻醉学》原文的翻译，未经同行评审。

ANESTHESIOLOGY

呼气末二氧化碳用于诊断诱导后重度低血压患者的过敏反应

End-tidal Carbon Dioxide for Diagnosing Anaphylaxis in Patients with Severe Postinduction Hypotension

Clémence Erlich, Antoine Lamer, Mouhamed D. Moussa, Julien Martin, Stéphanie Rogeau, Benoit Tavernier

翻译：陆军军医大学第二附属医院麻醉科 易婷婷；审校：重庆医科大学附属第一医院麻醉科 律峰

编辑视角

关于本话题的已知内容

由多种原因引起的低血压是全身麻醉诱导后最常见的临床表现，全麻患者过敏反应的诊断会因此受到干扰。除低血压外，低呼气末二氧化碳也被认为有助于诊断。

本文提出的新观点

在一项回顾性单中心病例对照研究中，我们对因过敏反应引起的低血压患者与其他原因引起的低血压患者的低呼气末二氧化碳（end-tidal carbon dioxide, ETCO_2 ）进行了比较，发现低 ETCO_2 有助于诊断过敏反应。结果说明，对于出现诱导后重度低血压的机械通气患者，建议将 ETCO_2 作为区分过敏反应和其他潜在病因的手段之一。

摘要

背景：

围术期过敏反应在全身麻醉期间存在难以诊断的可能性。诱导后低血压是最为常见的且非特异的体征。最近有研究提出， ETCO_2 可能是机械通气下低血压患者过敏反应（Ring 和 Messmer III-IV 级速发型过敏反应）的标志物。为了验证该假说，作者比较了诊断为过敏反应的患者与麻醉诱导后由其他原因导致的重度低血压患者的 ETCO_2 。

方法：

本研究是一项回顾性单中心病例对照研究，两组数据来源于麻醉数据库。过敏反应组是根据 2010 年-2018 年期间记录的类胰蛋白酶 / 组胺测定数据和过敏检查数据

生成的。对照组（低血压组）纳入了 2017 年除过敏外由所有其他原因引发麻醉诱导后重度低血压的患者（平均动脉压低于 50 mmHg，持续 5 分钟或以上）。

结果：

过敏反应组和低血压组分别纳入 49 例患者（III 级：n=38；IV 级：n=11）和 555 例患者。过敏反应组的最低 ETCO_2 值（中位数 [四分位距]：17 [12-23] mmHg）明显低于低血压组（32 [29-34] mmHg； $P<0.001$ ）。 ETCO_2 的受试者工作特征曲线下面积（95% 置信区间 [confidence interval, CI]）为 0.95（0.91-0.99）。最佳临界值的敏感性和特异性（95% CI）分别为 0.92（0.82-0.98）和 0.94（0.92-0.99）。在多因素方差分析中，经校正混杂因素和竞争性预测因子（包括动脉压、心率及气道峰压）后，最低 ETCO_2 与过敏反应相关（ ETCO_2 的比值比 [95% CI]：0.51 [0.38-0.68]； $P<0.001$ ）。

结论：

在麻醉诱导后出现重度低血压的情况下，除围术期速发型过敏反应的经典体征外，低 ETCO_2 有助于诊断过敏反应。

(ANESTHESIOLOGY 2022; 136:472-81)

围术期速发型过敏反应极为少见，它可由过敏性或非过敏性原因引起，一旦发现必须及时诊断并充分治疗^[1]。我们将危及生命的速发型过敏反应定义为过敏反应^[1]。过敏反应主要与麻醉诱导后发生的过敏性反应相关，它主要由神经肌肉阻滞剂和抗生素引起^[1,2]。因此，当麻醉诱导后数分钟内出现重度低血压时，需要考虑出现过敏反应的可能性。然而，诱导时低血压的出现可能

存在多种原因，目前最为常见的原因是麻醉剂剂量过大^[2,3]。最近有研究指出，ETCO₂（已知与急性血流动力学变化期间的心输出量相关）的快速下降是全身麻醉状态下机械通气患者过敏反应的早期标志物^[3,4]。具体而言，ETCO₂在区分过敏反应和轻度速发型过敏反应方面优于动脉压^[4]。然而，ETCO₂在区分过敏反应和非过敏反应低血压患者中的作用尚未得到证实。

为了验证该推测，我们比较了确诊过敏反应（过敏性或非过敏性）的成年患者与其他任何原因导致麻醉诱导后重度低血压的成年患者的ETCO₂。

材料和方法

研究设计

这项回顾性单中心研究在里尔大学医院（法国，里尔）进行。该研究方案获得了法国麻醉和重症监护协会（法国，巴黎）研究伦理委员会的批准，确认不需要签署知情同意书（参考：机构审查委员会 00010254-2020-065）。根据伦理委员会提交的表格，研究结果、数据收集和统计分析是在访问数据之前建立的。此外，还进行了事后分析，并在材料和方法中进行了明确描述。根据法国法律规定，为当前研究创建的所有数据集均在里尔大学医院数据保护官员和法国国家数据保护委员会（法国巴黎；参考：DEC19-533）进行了注册。

研究数据提取自我们的麻醉数据库，其中自2010年5月起存储了所有术中监测数据（尤其是来自法国Bow Medical的DIANE麻醉信息管理系统的数据库）^[5,6]。DIANE每30秒测量一次需持续监测的变量（包括ETCO₂）。在麻醉诱导期间，每2.5分钟-3.0分钟测量和存储一次无创动脉血压值。必要时（见“数据收集和研究的变量”部分），直接从DIANE文件和医院的电子病历（Sillage, SIB, France）中检索附加数据。

人群

将接受过气管插管和机械通气全身麻醉手术的成年（18岁或以上）患者（包括产科患者）纳入当前研究（图1）。急诊手术（定义为“病情无法拖延至如期进行手术”）^[7]不包括在内，目的是避免术前血液动力学不稳定造成的偏差。我们在数据库中构建了两个不同的群体。

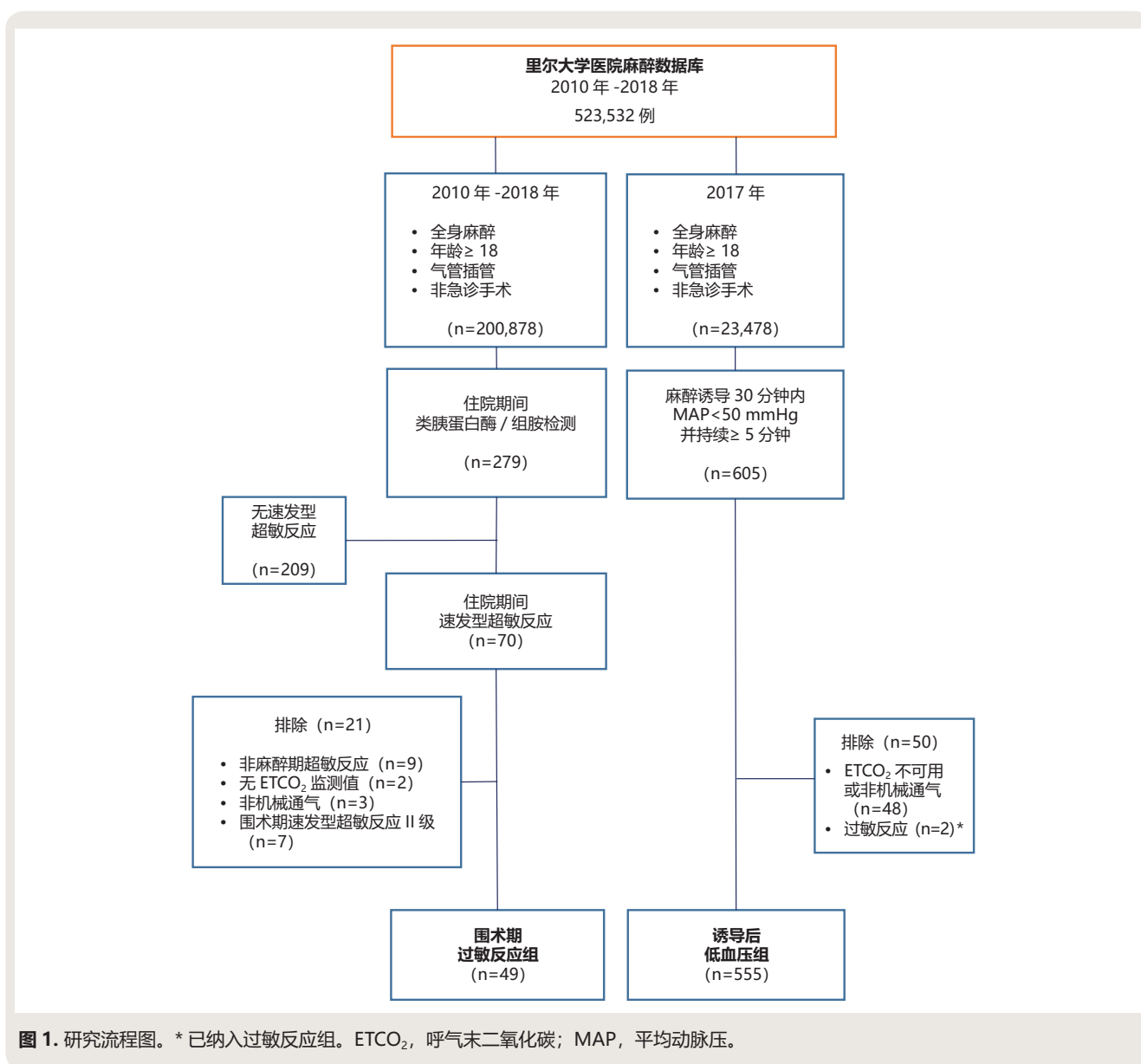
我们依照对照研究的纳入标准检索了2010年1月-2018年12月期间的数据库，建立过敏反应（过敏或非过敏）组。我们还检索了医院实验室数据库中是否保存

在住院期间，包括在患者麻醉过程中，接受至少一种血浆类胰蛋白酶检测（ImmunoCAP类胰蛋白酶免疫检测；瑞典赛默飞世尔科技公司）和血浆组胺的数据分析（组胺放射免疫分析；法国贝克曼库尔特有限公司免疫技术）的患者。纳入类胰蛋白酶水平高于 $1.2 \times [\text{基础类胰蛋白酶水平}] + 2 \mu\text{g/L}^{-1}$ 或类胰蛋白酶水平高于 $25 \mu\text{g/L}^{-1}$ （当基础类胰蛋白酶水平不可用时）或组胺水平高于 27.9 nmol/L^{-1} 的患者^[8-11]。随后，围术期过敏反应被定义为麻醉期间存在过敏反应的临床体征（Ring和Messmer^[12]改良量表^[1,2]的III级[危及生命的单内脏或多脏器体征]和IV级[心脏骤停]），且过敏反应后2小时内采集的血样的类胰蛋白酶和/或组胺的检测结果显示至少有一种是阳性。仅选择了机械通气期间具有可用ETCO₂记录的过敏反应纳入分析。最后，还从患者的医疗记录中系统地检索了皮肤测试结果（条件允许时）。根据法国麻醉和重症监护协会和法国过敏协会的建议，医院皮肤测试通过点刺测试进行，然后进行皮内测试^[13]。我们的目标是识别过敏反应，因此，无论是过敏性还是非过敏性，皮肤测试阳性并不是纳入患者的必要条件。

（非过敏性）低血压组纳入了在全身麻醉诱导后30分钟内出现重度低血压（平均动脉压[mean arterial pressure, MAP]值小于50 mmHg，至少持续5分钟）的患者。过敏反应组也采用该MAP临界值选取相同程度的低血压患者入组。此外，基于与术后不良结局的相关性^[14]，50 mmHg临界值和5分钟持续时间是已经过验证的、定义术中重度低血压的最佳指标之一。考虑到必须检查每例患者的DIANE文件来验证研究变量（见下一节），我们仅提取任意一年内收集的数据库数据（随机选择了2017年）。排除因过敏反应而出现低血压的患者（这些患者已经纳入过敏反应组）和机械通气期间无法获得ETCO₂记录值的患者（图1）。

数据收集和研究的变量

对于所有纳入的患者，一般特征（性别、年龄、体重、美国麻醉医师协会[American Society of Anesthesiologists, ASA]分级）、用于诱导的催眠镇静药和剂量以及通气参数直接从数据库中提取。诱导到低血压发作之间的时间间隔（从注射第一种诱导药物到第一次MAP低于50 mmHg），低血压的持续时间（从第一次MAP测量值低于50 mmHg到第一次测量值为50 mmHg或以上），并且还从数据库中提取了低血压发作期间（从开始前1分钟到开始后5分钟）患者的动脉血压、心率（heart rate, HR）、气道峰压（peak



airway pressure, P_{MAX}) 和 ETCO₂ 的记录。

然后, 我们对研究数据进行了验证, 目的是避免错误地解读目标值 (尤其是对于低 ETCO₂ 值——特别是当患者仍在使用面罩通气或呼吸机回路已断开时的目标值)。因此, 我们审查了以下研究对象的 DIANE 记录:

(1) 过敏反应组中所有研究对象; (2) 低血压组:
(i) 在低血压发作期间记录的至少一个 ETCO₂ 值低于 30 mmHg, 或 (ii) 心电图监测的最大 HR 值与血氧监测的最大 HR 值相差超过 5 次/分钟, 或 (iii) 在低血压发作期间 P_{MAX} 值与记录值的平均值相差超过 5 cm H₂O。然后, 记录各组患者的 P_{MAX} 和 HR 的最大值以及 MAP 和 ETCO₂ 的最低值。

统计分析

我们的目标是尽可能多地分析麻醉期间过敏反应患者, 因此没有计算研究的检验效能。根据数据的分布情况, 将定量变量以均值 \pm SD 或中位数 [四分位距] 表示。通过检测图形和应用 Shapiro-Wilk 检验来判断数据是否符合正态分布。定性变量以数字 (百分比) 表示。根据数据分布和样本量的多少, 定量变量的组间比较采用双尾独立 t 检验或 Mann-Whitney U 检验, 定性变量的组间比较采用卡方检验或 Fisher 精确检验。ETCO₂ 区分过敏反应和诱导后重度低血压 (任何其他原因) 的能力通过从过敏反应患者和诱导后重度低血压患者中获得的值绘制受试者操作特征曲线来量化。计算受试者工作特征曲线下面积 (95% 置信区间 [confidence interval, CI]),

并通过 Youden 指数的最大化来定义最佳临界值。对动脉血压进行了相同的分析，并使用 DeLong 的方法比较了受试者工作特征曲线下的面积。

作为对同行评审的回应，采用了基于事后分析模型方法来估计 ETCO₂ 的判别值，并根据入组选择和竞争协变量的差异进行校正。潜在混杂变量（人群统计、ASA 分级、诱导使用的催眠镇静药 [含剂量] 和通气参数）、竞争性预测因子（MAP、HR、P_{MAX}、低血压持续时间和 ETCO₂）与结局（过敏反应）之间的单变量相关性首先使用二元逻辑回归模型进行评估。然后，我们创建了两个独立的过敏反应多变量预测模型，模型中强制包含所有协变量，除了模型 1 和模型 2 的 ETCO₂ 外，其余变量均采用逻辑回归逐步向后法。由于研究重点关注 ETCO₂，向后选择的方法可使预测变量的数量最小化。分析仅限于完整的病例。对于每个模型（有和无 ETCO₂），采用最大 Akaike 信息准则来确定最终模型。报告最终逻辑回归模型的每个协变量的比值比及相关的 95% CI。使用似然比检验对两个模型进行比较，从模型

2 中获得经校正其他协变量后 ETCO₂ 与过敏反应的相关性。由于变量“丙泊酚剂量”存在大量数据缺失的情况（主要是由于麻醉诱导使用其他药物或模式），我们另外创建了一个不包含“丙泊酚剂量”协变量的多变量预测模型（模型 3）。采用以下方案通过重复多变量分析进行敏感性分析：（1）根据与过敏反应的单变量相关性选择变量（*P* ≤ 0.1）；（2）在多变量模型中强制执行的所有变量（排除丙泊酚剂量）。

在单变量分析结果或回应同行评审后，还进行了若干事后分析。（1）为了提高 ETCO₂ 和 MAP 在过敏反应和（非过敏反应）低血压之间比较的临床相关性，过敏反应组仅限于没有心脏骤停的患者（即，仅 Ring 和 Messmer III 级）；（2）由于国际疑似围术期过敏反应组的疑似过敏反应共识评分将重度低血压定义为收缩压（systolic blood pressure, SBP）低于 60 mmHg^[15]，我们还对过敏反应组与低血压组仅限于最低 SBP 低于 60 mmHg（而不是 MAP 低于 50 mmHg）患者的 ETCO₂ 和 SBP 进行了比较；（3）比较两组 ETCO₂ 和 MAP 的最小值，过敏反应组仅限于皮试阳性（即证实为过敏性

表 1. 过敏反应和诱导后低血压患者的特征

变量	缺失数据		过敏反应 (n=49)	低血压 (n=555)	P 值
	过敏反应	低血压			
年龄 (岁)	—	—	57±14	57±16	0.997
均值, 例数 (%)	—	—	23 (47%)	257 (46%)	>0.999
体重 (kg)	1	16	80±19	75±20	0.106
ASA 分级, 例数 (%)	—	—			0.075
I			4 (8%)	131 (24%)	
II			26 (53%)	270 (49%)	
III			18 (37%)	146 (26%)	
IV			1 (2%)	8 (1%)	
诱导药物 (丙泊酚 [静脉负荷量]/ 丙泊酚靶控输注 / 其他)	—	—	41/6/2	456/83/16	0.748
丙泊酚 (mg/kg) *	1	16	2.3±1.0	2.6±1.2	0.074
诱导 - 出现低血压时间 (分钟)	3†	—	11[7-18]	15[9-21]	0.076
低血压持续时间 (分钟)	—	—	10[5-15]	8[7-12]	0.300
分钟通气量 (L)	1	3	6.4 ± 1.2	6.1 ± 1.2	0.116
潮气量 (mL)	1	2	469 ± 65	445 ± 68	0.019
通气频率 (次 / 分钟)	0	1	14 ± 2	14 ± 2	0.823
MAP 最低值 (mmHg)	—	—	34[26-42]	42[38-45]	<0.001
HR 最大值 (次 / 分钟)	2‡	1	108 ± 28	73 ± 17	<0.001
P _{MAX} 值 (cm/H ₂ O)	2	1	33 ± 10	20 ± 6	<0.001
ETCO ₂ 最低值 (mmHg)	—	—	17[12-23]	32[29-34]	<0.001

数据以数字 (百分比)、均值 ±SD 或中位数 [四分位距] 表示。
* 来自 41 例 (过敏反应) 和 456 例 (低血压) 在诱导时静脉注射负荷剂量丙泊酚的患者。†3 例术中过敏反应病例未包括在内。‡2 例首次心脏骤停患者未包括在内。
ASA, 美国麻醉医师协会; ETCO₂, 呼气末二氧化碳; HR, 心率; MAP, 平均动脉压; P_{MAX}, 气道峰压。

过敏反应)的患者。

$P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。数据分析采用 R 软件 (版本 3.6.3; R Core Team, 奥地利) [16]。

结果

过敏反应组研究对象

2010 年 -2018 年在我院进行麻醉的 523,532 例患者中,有 200,878 例符合进一步筛查过敏反应的标准 (图 1)。这些患者中有 70 例在住院期间有类胰蛋白酶 / 组胺检测结果,疑似速发型过敏反应 (Ring 和 Messmer 所有分级)。经数据审查,我们认定 61 例患者出现了围术期速发型超敏反应。61 例患者中有 5 例患者的 ETCO₂ 和机械通气数据不可用,7 例患者出现 II 级超敏反应 (无 I 级)。因此,过敏反应组最终纳入 49 例患者 (分级 III: n=38; IV 级: n=11, 其中 2 例是首次心脏骤停)。表 1 总结了 49 例患者的特征,表 2 总结了临床和血流动力学体征以及过敏反应结局的严重程度。血浆类胰蛋白酶浓度中位数 [四分位距] 为 67 [34-134] $\mu\text{g/L}^{-1}$ (无缺失数据)。34 例患者有明确致病原因 (神经肌肉阻滞剂: 26; 抗生素: 4; 明胶: 2; 乳胶: 2)。49 例病例的特征详见补充数据内容 1 (<http://links.lww.com/ALN/C774>)。除 3 例过敏反应病例外,所有过敏反应病例均发生在麻醉诱导后 30 分钟内 (任意选择的纳入低血压组的时间)。

低血压组

在 2017 年符合进一步筛查低血压纳入标准的 23,478 例患者中,发现 605 例 (2.6%) 出现诱导后重度低血压。其中 48 例患者因在气管插管和机械通气前发生低血压而被排除,2 例因由过敏反应引起低血压而被排除 (根据研究设计,上述患者已被纳入过敏反应组; 2 例患者的 ETCO₂ 最低值为: 11 mmHg 和 24 mmHg)。最终,对 555 例患者进行了 ETCO₂ 分析 (图 1)。以上患者的特征见表 1。

过敏反应患者和诱导后低血压患者 ETCO₂ 和 MAP 的单变量分析

如图 2 所示,过敏反应组 ETCO₂ 和 MAP 最小值均明显低于低血压组 (ETCO₂: 分别为 17 [12-23] mmHg vs. 32 [29-34] mmHg; $P < 0.001$; MAP: 分别为 34 [26-42] mmHg vs. 42 [38-45] mmHg; $P < 0.001$)。代表了 ETCO₂ 和 MAP 区分过敏反应和诱导后低血压能力的受试者工作特征曲线如图 3 所示。受试者工作特征曲

表 2. 术中过敏反应患者的临床、血流动力学体征和结局,按严重程度分类

体征 / 结局	III 级 n=38	IV 级 n=11
红斑, 例数 (%)	9 (24%)	0
HR 最大值 (次 / 分钟) *	112 ± 28	97 ± 26
MAP 最低值 (mmHg)	36 [30-45]	0 [0-24]
P _{MAX} 值 (cm/H ₂ O)	31 ± 10	37 ± 8
ETCO ₂ 最低值 (mmHg)	19 [14-24]	9 [7-12]
取消手术, 例数 (%)	35	(92%)
入住 ICU, 例数 (%)	30	(79%)
死亡, 例数 (%)	0	(0%)
血浆类胰蛋白酶 ($\mu\text{g/L}^{-1}$)	64 [33-111]	132 [43-157]

数据表示为数字 (百分比)、均值 ± SD 或中位数 [四分位距]。

* 排除 2 例首次心脏骤停患者之后。† 每组缺失 1 例数据。

ETCO₂, 呼气末二氧化碳; HR, 心率; ICU, 重症监护室; MAP, 平均动脉压; P_{MAX}, 气道峰压。

线下的面积显示 (95% CI), ETCO₂ 的值较高 (0.95 [0.91-0.99]), 并且明显高于 MAP (0.71 [0.61-0.81]) ($P < 0.001$)。识别过敏反应的最佳 ETCO₂ 临界值为 25 mmHg (敏感性 [95% CI], 0.92 [0.82-0.98]; 特异性, 0.94 [0.92-0.99])。识别过敏反应的最佳 MAP 临界值为 37 mmHg (敏感性, 0.63 [0.45-0.80]; 特异性, 0.80 [0.66-0.93])。

ETCO₂ 与过敏反应相关性的多变量分析

表 3 所示为潜在混杂因素、预测因子和过敏反应之间的单变量相关性。除 ETCO₂ 外,将协变量输入逻辑回归逐步向后法,以此创建第一个预测模型 (模型 1)。如表 3 所示,在第一个模型中保留的与过敏反应明显相关的预测因子是 MAP 最低值、HR 最大值和 P_{MAX} 值。通过将 ETCO₂ 添加到模型 1 输入的变量中来创建第二个模型。在第二个模型中,发现低 ETCO₂ (ETCO₂ 的比值比 [95% CI]: 0.51 [0.38-0.68]; $P < 0.001$)、低血压持续时间和 HR 最大值是过敏反应的独立预测因子 (表 3)。两种模型采用似然比检验进行比较,模型 2 (包括 ETCO₂) 拟合数据明显优于模型 1 (不含 ETCO₂; $P < 0.001$)。排除“丙泊酚剂量”变量的多变量逻辑回归分析模型 (以尽量减少缺失数据 [131/604, 主要是由于推注丙泊酚以外的药物或诱导模式; 表 1]) 也发现低 ETCO₂ 是过敏反应的一个独立预测因子 (ETCO₂ 的比值比 [95% CI]: 0.61 [0.50-0.74]; $P < 0.001$; 缺失数据: n=604 例观察者中的 24 例; 表 3)。通过对单变量分析中仅限 P 值为 0.1 或更小的变量建立的额外模型分析,发现了与 ETCO₂ 类似的结果 (比值比 [95% CI]: 0.51 [0.38-0.68]; $P < 0.001$ [缺失数据: n=604 例观察者

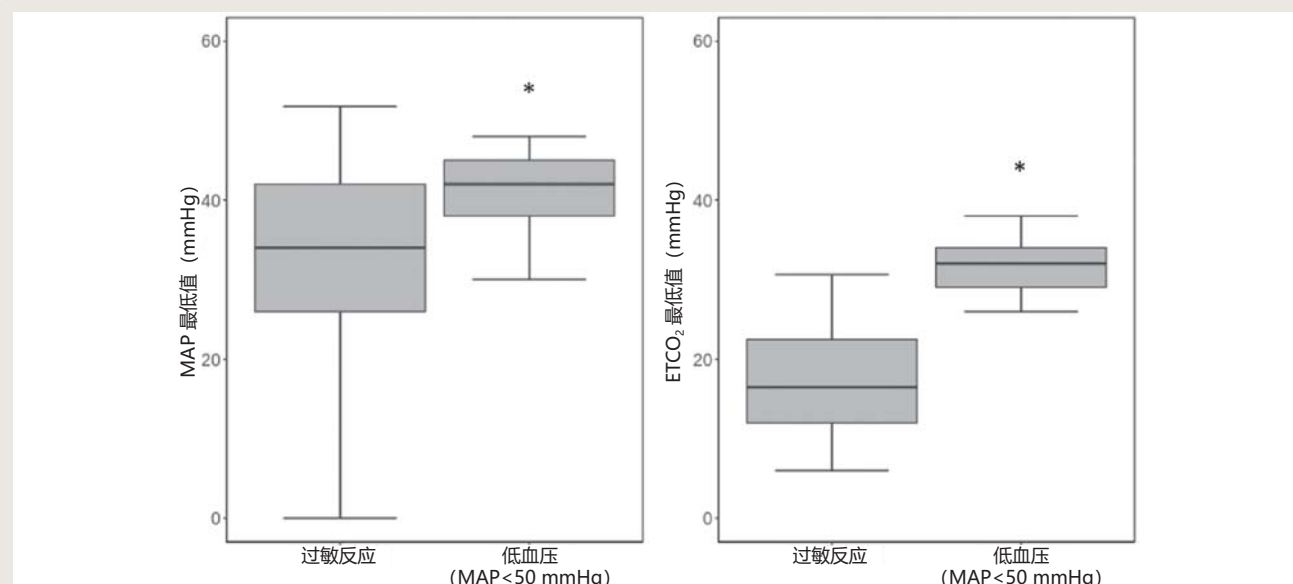


图 2. 过敏反应患者 (n=49) 与诱导后低血压患者 (MAP 低于 50 mmHg, n=555) 的平均动脉压 (MAP, 单位: mmHg) 最低值和呼气末二氧化碳 (ETCO₂, 单位: mmHg) 最低值。11 例中有 7 例 IV 级过敏反应患者的 MAP 值为 0 mmHg。在其余 4 例患者中, 最低值分别为 21 mmHg、26 mmHg、31 mmHg 和 36 mmHg。箱线图代表中位数 [四分位距]。上下虚线代表第 10 个和第 90 个百分位数。与过敏反应组相比 *P<0.001。

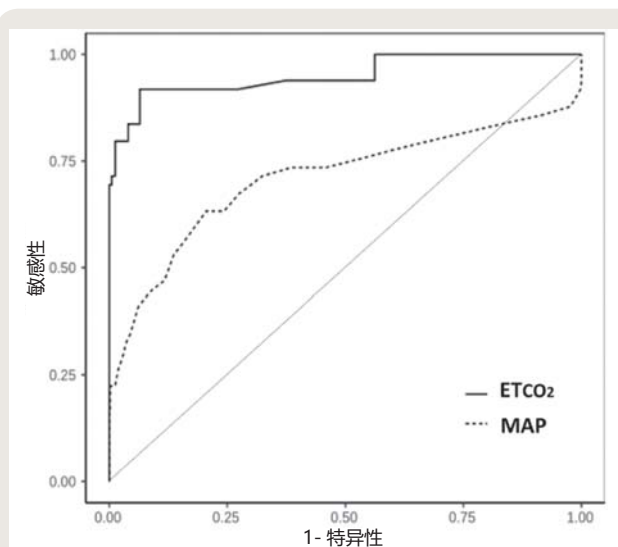


图 3. 受试者工作特征曲线表示呼气末二氧化碳 (ETCO₂) 最低值和平均动脉压 (MAP) 最低值区分过敏反应 (n=49) 与诱导后低血压 (n=555) 的能力。ETCO₂ 的受试者工作特征曲线下面积 (95% CI) 为 0.95 (0.91-0.99), MAP 为 0.71 (0.61-0.81) (P<0.001 vs. ETCO₂)。

中的 131 例]; 不含丙泊酚的上述相同模型: 比值比 [95% CI]: 0.65 [0.56-0.76]; P<0.001 [缺失数据: n=604 例观察者中的 7 例]。在同一模型中强制包含所有变量 (丙泊酚剂量除外) 的最终模型分析发现 ETCO₂ 的比值比 (95% CI) 为 0.60 (0.49-0.73); P<0.001 (缺失数据: n=604 例观察者中的 24 例; 补充数据内容 2, [http://](http://links.lww.com/ALN/C775)

links.lww.com/ALN/C775)。

灵敏度分析

过敏反应组中无心脏骤停的患者 (即仅发生 3 级过敏反应, n=38), ETCO₂ 和 MAP 的最低值均低于低血压组 (ETCO₂: 分别为 19 [14-24] mmHg vs. 32 [29-34] mmHg; P<0.001; MAP: 分别为 36 [30-45] mmHg 与 42 [38-45] mmHg; P=0.007)。

将过敏反应组与仅限于最低 SBP 低于 60 mmHg 的低血压组患者 (n=226) 进行了比较。如 MAP 一样, 过敏反应组 ETCO₂ 和 SBP 的最低值均低于低血压组 (ETCO₂: 分别为 17 [12-23] vs. 30 [27-33] mmHg; P<0.001; SBP: 分别为 44 [38-55] mmHg vs. 53 [48-57] mmHg; P=0.001)。ETCO₂ 的受试者工作特征曲线下面积 (95% CI) (0.93 [0.88-0.98]) 也明显高于 SBP (0.65 [0.54-0.76]) (P<0.001)。

对于过敏反应组中皮肤测试为阳性的患者 (n=34), ETCO₂ 和 MAP 的最低值均低于低血压组 (ETCO₂: 分别为 18 [12-24] mmHg vs. 32 [29-34] mmHg; P<0.001; MAP: 分别为 34 [29-45] mmHg vs. 42 [38-45] mmHg; P=0.001)。ETCO₂ 的受试者工作特征曲线下的相应面积 (95% CI) 较高 (0.95 [0.90-0.99]) 且明显高于 MAP (0.67 [0.54-0.80]) (P<0.001)。

表 3. 过敏反应和逻辑回归逐步向后法模型的风险因素

	单变量 比值比 (95% CI)	P 值	模型 1 (无 ETCO ₂) 比值比 (95% CI)	P 值	模型 2 (含 ETCO ₂) 比值比 (95% CI)	P 值	模型 3 (无丙泊酚) 比值比 (95% CI)	P 值
年龄 (岁)	1.00 (0.98–1.02)	0.997						
男性	1.03 (0.57–1.84)	0.932						
体重 (kg)	1.01 (1.00–1.02)	0.113						
ASA 分级								
I								
II	3.15 (1.08–9.22)	0.036						
III	4.04 (1.33–12.24)	0.014						
IV	4.09 (0.41–41.02)	0.231						
丙泊酚 (mg/kg) *	0.76 (0.55–1.05)	0.102						
潮气量 (mL)	1.00 (1.00–1.01)	0.022						
低血压持续时间 (分钟)	1.03 (1.00–1.06)	0.080	1.00 (0.95–1.06)	0.995	1.13 (1.02–1.24)	0.014	1.06 (1.00–1.13)	0.036
MAP 最低值 (mmHg)	0.90 (0.87–0.93)	< 0.001	0.95 (0.91–1.00)	0.041	1.09 (0.99–1.21)	0.088		
HR 最大值 (次 / 分钟)	1.07 (1.05–1.09)	< 0.001	1.06 (1.04–1.08)	< 0.001	1.06 (1.02–1.11)	0.004	1.04 (1.01–1.06)	0.009
P _{MAX} 最大值 (cm/H ₂ O)	1.19 (1.14–1.24)	< 0.001	1.13 (1.07–1.19)	< 0.001	1.08 (0.98–1.19)	0.116	1.10 (1.02–1.18)	0.014
ETCO ₂ 最低值 (mmHg)	1.00 (0.98–1.02)	0.997			0.51 (0.38–0.68)	< 0.001	0.61 (0.50–0.74)	< 0.001

模型 1: 模型中强制包含所有协变量, 呼气末二氧化碳 (ETCO₂) 除外。模型 2: 包含所有协变量。模型 3: 包含除丙泊酚外的所有协变量 (见“材料和方法”)。模型 1 和 2: 604 例中的 131 例因缺失数据而被删除。模型 3: 604 例中的 24 例因缺失数据而被删除。
*n=40 例 (过敏反应) 和 440 例 (低血压) 在诱导时接受静脉注射丙泊酚的患者。† 排除 2 例首次心脏骤停患者之后。
ASA, 美国麻醉医师协会; HR, 心率; MAP, 平均动脉压; P_{MAX}, 气道峰压。

讨论

目前的研究结果表明, 低 ETCO₂ 是成年患者在非急诊手术期间出现诱导后低血压过敏反应的敏感标志物。同时, 在校正 MAP、HR 及 P_{MAX} 后, 低 ETCO₂ 与过敏反应相关。因此, 当机械通气患者出现诱导后低血压时, 除了典型的过敏反应表现外, 还应考虑将 ETCO₂ 作为区分过敏反应与其他最常见引起低血压原因的手段, 从而有助于启动适当的、早期的治疗。

Gouel-Chéron 等^[4] 于 2017 年首次提出假说: 低 ETCO₂ 可能是一种有用的、早期独立的过敏反应标志物。事实上, 研究人员发现 ETCO₂ 可区分 III 级 -IV 级与 I 级 -II 级速发型超敏反应, 且四分位距不重叠, 受试者工作特征曲线下面积 (95% CI) 为 0.92 (0.79–1.0)。我们的研究将这些结果扩展到对经麻醉诱导后其他原因引起的低血压患者的比较中去。有趣的是, 在两项研究中, 过敏反应期间记录的 ETCO₂ 值同样低 (III 级: 分别为 19 [17–24] mmHg 和 19 [14–24] mmHg; IV 级: 分别为 11 [10–18] mmHg 和 9 [7–12] mmHg)。然而, 应该注意的是, 当前工作中确定的最佳临界值不应用于区分所有人群中的过敏反应和非过敏反应, 因为它是在特

定的孤立病例 vs. 对照群组中获得的。

在本研究中, 重度低血压定义为 MAP 低于 50 mmHg 持续至少 5 分钟^[14]。然而, 有关过敏反应的文献通常基于 SBP 值, 最近, 国际围术期过敏反应组在疑似过敏反应共识中将重度低血压定义为 SBP 低于 60 mmHg^[15]。因为在使用自动震荡技术测量时, MAP 比 SBP 更准确, 且迄今为止 MAP 技术在常规麻醉诱导期间动脉压测量时的应用范围最为广泛^[17]。在任何情况下, 采用 SBP (低于 60 mmHg) 进行的灵敏度分析与采用 MAP 法检测到低于 50 mmHg 的结果相似, 这与先前的数据一致。先前数据表明, 由扩容或血管加压素引起的 SBP 或 MAP (有创测量) 的变化与心输出量的同时变化具有类似的相关性^[18,19]。

我们的研究表明, 至少在择期手术的情况下, 麻醉诱导后的大多数重度低血压的发作伴随着正常或中度降低的 ETCO₂ 值 (图 2), 且心输出量可能不会受到影响或者呈现中等程度的降低。事实上, 在通气或细胞代谢没有发生急性改变的情况下, ETCO₂ 的快速变化在很大程度上提示了心输出量的平行变化^[20,21]。潮气量, 而不是分钟通气量, 相对无过敏反应的患者, 有过

敏反应的患者略高（表 1），但由于较小的差异而不具有临床意义。研究表明，机械通气患者 ETCO_2 的变化与体液不足和被动抬腿时心输出量的变化相关^[22]。这种血流动力学特征——重度低血压伴随相对不受影响的心输出量——近期被证明是诱导后低血压的典型特征^[23]，这与我们在大多数患者中疑似的过敏反应相反，即心输出量严重下降。对人体过敏反应的观察结果表明，低血压最初与全身血管阻力的降低有关。随着代偿性心动过速，心输出量得以保持或增加^[24,25]。然而，随着过敏反应严重程度的增加，分布不均和低血容量导致静脉回流和心输出量减少。正压通气引起的胸腔内压力升高，无论有无支气管痉挛，均会进一步损害这种情况下的心脏充盈^[24]。也可能在过敏反应期间发生心肌抑制，但不是人类过敏反应的主要机制^[24,25]。有研究者提出，应将 ETCO_2 降低作为提示过敏反应期间灌注不足的临床特征^[24]。因此，在这种情况下，低 ETCO_2 的主要价值可能是促进对过敏反应的充分治疗。

无论出于什么原因，任何心输出量的严重降低都将导致 ETCO_2 的明显下降。研究设计使我们无法就潜在的混杂因素得出明确的结论。我们的结果显示，在 2017 年符合纳入标准的 23,478 例麻醉患者中，有 557 例患者在诱导时出现低血压和可解读的 ETCO_2 数据（图 1）。在回顾（事后分析）所有 ETCO_2 低于 30 mmHg 的患者数据（ $N=154/557$ [27.6%]）后，我们没有发现任何“特异性”诊断的证据（除了 2 例发生过敏反应的患者）。因此，此类情况可能是与麻醉剂相对过量相关的“非特异性”诱导后低血压。因此，麻醉诱导后 MAP 和 ETCO_2 突然大幅下降是极其不寻常的事件。虽然不能排除导致严重低血压的其他原因，包括其他危及生命的并发症，但我们的数据显示，在诱导后重度低血压的情况下，低 ETCO_2 显著增加了过敏反应的可能性。

支气管痉挛是过敏反应的另一种常见表现，通常会改变二氧化碳波形图。支气管痉挛通过减少呼气流量加重 ETCO_2 的降低，后者也不再反映肺泡二氧化碳浓度^[26]。相反，严重的支气管痉挛会导致肺泡通气不足，然后出现高碳酸血症。机械通气期间气道阻力的明显增加通常表现为 P_{MAX} 的增加。因此，过敏反应患者的 P_{MAX} 高于低血压组。这可能导致一些患者的 ETCO_2 降低。重要的是，多变量逻辑回归分析显示， P_{MAX} 增加和 ETCO_2 降低均与过敏反应独立相关。

过敏反应可能发生在麻醉诱导开始后的极早期。因

此，在我们的研究中，一些患者的低血压发生在机械通气开始之前。这种情况限制了结果的临床相关性，如图 1 所示；3 例过敏反应病例被排除在主要分析之外，因为手动通气干扰了对 ETCO_2 值的解读。如图 1 所示，这种现象也在类似比例的低血压组中观察到。

本研究的主要局限在于其为回顾性、单变量设计。因此，没有预先设定样本量，我们尝试在过敏反应组中纳入尽可能多的患者，同时在诊断的敏感性和特异性之间取得最大限度地平衡。并非所有患者都可获得基线类胰蛋白酶水平；因此，不能完全排除我们研究组群中存在“假阳性”的过敏反应。然而，通过我们对升高的游离血清类胰蛋白酶（大于 $25 \mu\text{g/L}^{-1}$ ）的定义，最小化了该种可能性。在先前的速发型超敏反应研究中，该临界值具有低灵敏度但高特异性的特点（74%-100%）^[11]。一些患者的组胺浓度明显增加，可能是由于采集的血液溶血所致，然而，这并不影响对患者的选择，因为他们入组的标准都是类胰蛋白酶浓度。纳入的 49 例患者中，12 例皮肤测试结果不可用，3 例无结果。因此，我们的研究以过敏反应为特征，而不是特异性过敏反应。我们没有比较用于治疗低血压的血管活性药物的剂量。国际疑似围术期过敏反应组最近提出的临床评分系统的一个组成部分是：低血压对标准剂量的拟交感神经药物的不良反应或不可持续的反应可用于事件后的诊断评估^[15]。事实上，难以对这种比较进行建模：低血压组的大多数患者接受了不同剂量的麻黄碱和 / 或去氧肾上腺素和 / 或去甲肾上腺素，而过敏反应组中的大多数患者注射了肾上腺素（作为首选的血管活性药物或麻黄碱之后使用），疑似出现了过敏反应。在我们的研究中，低血压持续时间与过敏反应之间的相关性可能反映了对血管活性药物的反应不佳。

综上所述，围术期过敏反应的临床诊断可能具有挑战性，因为症状是非特异性的。疑似过敏反应最常见的情况是在麻醉诱导后几分钟内发生严重低血压。在本研究中，低 ETCO_2 是过敏反应敏感、特异以及独立的标志物。因此，我们的研究结果提示，在诱导后重度低血压的机械通气患者中，应考虑将 ETCO_2 视为区分过敏反应和其他潜在低血压原因的手段之一。

研究支持 Research Support

Support was provided solely from institutional and/or departmental sources.

利益冲突**Competing Interests**

The authors declare no competing interests.

通信地址**Correspondence**

Address correspondence to Dr. Tavernier, CHU de Lille, Hôpital Roger Salengro, Pôle d'anesthésie-réanimation, F-59000 Lille, France. benoit.tavernier@chru-lille.fr. Anesthesiology's articles are made freely accessible to all readers on www.anesthesiology.org, for personal use only, 6 months from the cover date of the issue.

参考文献**References**

1. Dewachter P, Mouton-Faivre C, Emala CW: Anaphylaxis and anesthesia: Controversies and new insights. *Anesthesiology* 2009; 111:1141–50
2. Garvey LH, Dewachter P, Hepner DL, Mertes PM, Voltolini S, Clarke R, Cooke P, Garcez T, Guttormsen AB, Ebo DG, Hopkins PM, Khan DA, Kopac P, Krøigaard M, Laguna JJ, Marshall S, Platt P, Rose M, Sabato V, Sadleir P, Savic L, Savic S, Scherer K, Takazawa T, Volcheck GW, Kolawole H: Management of suspected immediate perioperative allergic reactions: An international overview and consensus recommendations. *Br J Anaesth* 2019; 123:e50–64
3. Rose MA: Low end-tidal carbon dioxide as a marker of severe anaesthetic anaphylaxis: The missing piece of the puzzle? *Br J Anaesth* 2017; 119:859–62
4. Gouel-Chéron A, de Chaisemartin L, Jönsson F, Nicaise-Roland P, Granger V, Sabahov A, Guinépain MT, Chollet-Martin S, Bruhns P, Neukirch C, Longrois D; NASA Study Group: Low end-tidal CO₂ as a real-time severity marker of intra-anaesthetic acute hypersensitivity reactions. *Br J Anaesth* 2017; 119:908–17
5. Lamer A, Ficheur G, Rousselet L, van Berleere M, Chazard E, Caron A: From data extraction to analysis: Proposal of a methodology to optimize hospital data reuse process. *Stud Health Technol Inform* 2018; 247:41–5
6. Lamer A, Jeanne M, Marcilly R, Kipnis E, Schiro J, Logier R, Tavernier B: Methodology to automatically detect abnormal values of vital parameters in anesthesia time-series: Proposal for an adaptable algorithm. *Comput Methods Programs Biomed* 2016; 129:160–71
7. Pearse RM, Moreno RP, Bauer P, Pelosi P, Metnitz P, Spies C, Vallet B, Vincent JL, Hoeft A, Rhodes A; European Surgical Outcomes Study (EuSOS) Group for the Trials Groups of the European Society of Intensive Care Medicine and the European Society of Anaesthesiology: Mortality after surgery in Europe: A 7 day cohort study. *Lancet* 2012; 380:1059–65
8. Valent P, Akin C, Arock M, Brockow K, Butterfield JH, Carter MC, Castells M, Escibano L, Hartmann K, Lieberman P, Nedoszytko B, Orfao A, Schwartz LB, Sotlar K, Sperr WR, Triggiani M, Valenta R, Horny HP, Metcalfe DD: Definitions, criteria and global classification of mast cell disorders with special reference to mast cell activation syndromes: A consensus proposal. *Int Arch Allergy Immunol* 2012; 157:215–25
9. Baretto RL, Beck S, Heslegrave J, Melchior C, Mohamed O, Ekbote A, Huissoon AP, Krishna MT: Validation of international consensus equation for acute serum total tryptase in mast cell activation: A perioperative perspective. *Allergy* 2017; 72:2031–4
10. Beck SC, Wilding T, Buka RJ, Baretto RL, Huissoon AP, Krishna MT: Biomarkers in human anaphylaxis: A critical appraisal of current evidence and perspectives. *Front Immunol* 2019; 10:494
11. Tacquard C, Collange O, Gomis P, Malinovsky JM, Petitpain N, Demoly P, Nicoll S, Mertes PM: Anaesthetic hypersensitivity reactions in France between 2011 and 2012: The 10th GERAP epidemiologic survey. *Acta Anaesthesiol Scand* 2017; 61:290–9
12. Ring J, Messmer K: Incidence and severity of anaphylactoid reactions to colloid volume substitutes. *Lancet* 1977; 1:466–9
13. Société française d'anesthésie et réanimation; Société française d'allergologie: Reducing the risk of anaphylaxis during anaesthesia (short text). *Ann Fr Anesth Réanim* 2011;30:212–22
14. Wesselink EM, Kappen TH, Torn HM, Slooter AJC, van Klei WA: Intraoperative hypotension and the risk of postoperative adverse outcomes: A systematic review. *Br J Anaesth* 2018; 121:706–21
15. Hopkins PM, Cooke PJ, Clarke RC, Guttormsen AB, Platt PR, Dewachter P, Ebo DG, Garcez T, Garvey LH, Hepner DL, Khan DA, Kolawole H, Kopac P, Krøigaard M, Laguna JJ, Marshall SD, Mertes PM, Rose MA, Sabato V, Savic LC, Savic S, Takazawa T, Volcheck GW, Voltolini S, Sadleir PHM: Consensus clinical scoring for suspected perioperative immediate hypersensitivity reactions. *Br J Anaesth* 2019; 123:e29–37
16. R Core Team: R: A language and environment for statistical computing. Vienna, Austria, R Foundation for Statistical Computing, 2013. <http://www.R-project.org/>.
17. Bartels K, Esper SA, Thiele RH: Blood pressure monitoring

- for the anesthesiologist: A practical review. *Anesth Analg* 2016; 122:1866–79
18. Monnet X, Letierce A, Hamzaoui O, Chemla D, Anguel N, Osman D, Richard C, Teboul JL: Arterial pressure allows monitoring the changes in cardiac output induced by volume expansion but not by norepinephrine. *Crit Care Med* 2011; 39:1394–9
19. Le Manach Y, Hofer CK, Lehot JJ, Vallet B, Goarin JP, Tavernier B, Cannesson M: Can changes in arterial pressure be used to detect changes in cardiac output during volume expansion in the perioperative period? *Anesthesiology* 2012; 117:1165–74
20. Weil MH, Bisera J, Trevino RP, Rackow EC: Cardiac output and end-tidal carbon dioxide. *Crit Care Med* 1985; 13:907–9
21. Shibutani K, Muraoka M, Shirasaki S, Kubal K, Sanchala VT, Gupte P: Do changes in end-tidal PCO₂ quantitatively reflect changes in cardiac output? *Anesth Analg* 1994; 79:829–33
22. Øberg EB, Jørgensen BG, Berthelsen PG: End-tidal CO₂ in the diagnosis of fluid responsiveness - A systematic review. *Dan Med J* 2019; 66:A5560
23. Saugel B, Bebert EJ, Briesenick L, Hoppe P, Greiwe G, Yang D, Ma C, Mascha EJ, Sessler DI, Rogge DE: Mechanisms contributing to hypotension after anesthetic induction with sufentanil, propofol, and rocuronium: A prospective observational study. *J Clin Monit Comput* 2021 [Epub ahead of print]
24. Ebo DG, Clarke RC, Mertes PM, Platt PR, Sabato V, Sadleir PHM: Molecular mechanisms and pathophysiology of perioperative hypersensitivity and anaphylaxis: A narrative review. *Br J Anaesth* 2019; 123: e38–49
25. Levy JH: Anaphylactic/anaphylactoid reactions during cardiac surgery. *J Clin Anesth* 1989; 1:426–30
26. Siobal MS: Monitoring exhaled carbon dioxide. *Respir Care* 2016; 61:1397–416

点评

呼气末二氧化碳对全麻诱导后重度低血压患者过敏反应的诊断价值

温州医科大学附属二院麻醉与围术期医学科 李军

过敏反应指某种物质触发的威胁生命的全身性高敏反应，临床表现为危及生命的气道、呼吸和循环问题，常伴有皮肤和黏膜改变。据报道，围术期过敏反应的发生率约为 1:18600-1:351，其发生与药物使用相关，且大部分发生在麻醉诱导期，多为突发（数秒或数分钟出现）并且难以预测。因此，对于麻醉医师来说，如何及时发现、果断处理过敏反应是保障患者生命安全的关键^[1]。

麻醉诱导后数分钟的严重低血压是围术期过敏反应的常见表现，但由于低血压常见于麻醉药物过量，因此对过敏反应并没有特异性^[2]。目前，呼气末二氧化碳（end-tidal carbon dioxide, ETCO₂）广泛应用于监测麻醉中的通气状况；心排出量也与其呈正相关，在急性血流动力学改变期间上述两个参数间的相互关系均在动物模型和人体研究中得到了证实。近年来，ETCO₂ 越来越多地应用于临床循环功能判断，其中包括在心肺复苏中对复苏效果的判断。法国学者 Gouel-Cheron 等^[3] 在 2017 年最先探讨了 ETCO₂ 在判断麻醉期间过敏反应的临床价值，通过回顾 86 例围术期确诊过敏反应患者的生命体征变化、临床表现及治疗效果，发现 ETCO₂ 是最易获得、最有价值、最能够实时且有效地区分轻度和重度过敏反应的一项临床参数。ETCO₂ 低于 20 mmHg 有助于快速诊断麻醉期间发生的重度过敏反应，可相应地早期给予梯度剂量的肾上腺素进行治疗，该参数在改善预后和降低死亡率方面具有较大的价值。

为了验证以上假说，Clémence Erlich 等^[4] 实施了一项回顾性单中心病例对照研究，该研究比较了确诊为过敏反应、麻醉诱导后因任何其他原因导致的严重低血压患者的 ETCO₂。两组患者的数据来自该单位的麻醉数据库。过敏反应组根据 2010 年-2018 年间记录的类胰蛋白酶 / 组胺测定数据和过敏检查数据组成；对照组（低血压组）由所有 2017 年麻醉诱导后经历过严重低血压（平均动脉压低于 50 mmHg/5 分钟或更长时间）的患者组成（已排除过敏反应）：过敏反应组 49 例（Ring 和 Messmer 分级Ⅲ级 38 例、Ⅳ级 11 例，属于即刻超敏反应）vs. 低血压组 555 例。过敏反应组最低 ETCO₂ 值（中位数 [四分位距]：17 [12-23] mmHg）明显低于低血压组（32 [29-34] mmHg； $P<0.001$ ）；ETCO₂ 的受试者特征曲线下面积为 0.95（0.91-0.99），最佳临界值的敏感度和特异度分别为 0.92（0.82-0.98）和 0.94（0.92-0.99）。在多变量分析中，经校正包括动脉压、心率和气道峰压在内的混杂因素和竞争预测因素后，最低 ETCO₂ 与过敏反应有关（比值比 0.51 [0.38-0.68]； $P<0.001$ ）。该研究认为低 ETCO₂ 是过敏反应的一个敏感、特异、独立的标志物，研究结果提示：在机械通气患者出现严重的诱导后低血压时，ETCO₂ 应作为鉴别过敏反应和其他潜在低血压原因的手段之一。

参考文献

1. Mertes PM, Alla F, Tréchet P, et al. Anaphylaxis during anesthesia in France: an 8-year national survey. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 128: 366-73.
2. Rose MA. Low end-tidal carbon dioxide as a marker of severe anaesthetic anaphylaxis: The missing piece of the puzzle? *Br J Anaesth* 2017; 119:859-62.
3. Gouel-Cheron A, de Chaisemartin L, Jonsson F, et al. Low end-tidal CO₂ as a real-time severity marker of intra-anaesthetic acute hypersensitivity reactions. *Br J Anaesth* 2017;119:908-17.
4. Clémence Erlich, Antoine Lamer, Mouhamed D Moussa, et al. End-tidal carbon dioxide for diagnosing anaphylaxis in patients with severe postinduction hypotension. *Anesthesiology* 2022;136:472-481.

This Chinese commentary is provided by the editorial board members of the Chinese local edition of *Anesthesiology* and is not a translation of all or part of *Anesthesiology* original content, and has not been peer-reviewed.

本中文评论由《麻醉学》中文版编委会成员提供，并非全部或部分为《麻醉学》原文的翻译，未经同行评审。

ANESTHESIOLOGY

硬膜外镇痛和结直肠癌手术复发：一项基于丹麦病例登记信息的回顾性队列研究

Epidural Analgesia and Recurrence after Colorectal Cancer Surgery: A Danish Retrospective Registry-based Cohort Study

Rune P. Hasselager, Jesper Hallas, Ismail Gögenur

翻译：重庆医科大学附属第一医院麻醉科 彭丽桦；审校：解放军总医院第一医学中心麻醉科 郭永馨

编辑视角

关于本话题的已知内容

- 硬膜外镇痛与结直肠癌手术后癌症复发之间的关联，研究结论各异。

本文提出的新观点

- 本研究从丹麦全国结直肠癌手术的病例登记库中，纳入 11,618 例患者，进行回顾性队列分析，其中约 30% 曾接受硬膜外镇痛。
- 与仅接受全身麻醉的 2,980 例患者相比，倾向性评分匹配后接受全身麻醉联合硬膜外镇痛的 2,980 例患者，其癌症复发率并无显著统计学差异（分别为 19.0% 和 20.5%）。

摘要

背景：

外科手术是结直肠癌的主要治疗手段。然而，手术的免疫和体液反应可以促进微转移的进展。硬膜外镇痛被认为可以保持免疫能力，防止转移形成。因此，作者拟验证硬膜外镇痛是否可以减少结直肠癌手术后癌症复发率。

方法：

采用丹麦结直肠癌研究组数据库和丹麦麻醉数据库，用于筛选 2004 年 -2018 年间术后无肿瘤组织残留的结直肠癌手术患者。暴露组定义为术前置入硬膜外镇痛导管。主要结局指标为结直肠癌的复发率，次要结局指标为死亡率。基于丹麦人口健康库的数据，采用经过

验证的算法识别复发，随访至患者死亡或 2018 年 9 月 7 日。采用倾向性评分匹配法调整潜在的术前混杂因素。

结果：

本研究纳入的 11,618 例患者中，有 3,496 例（30.1%）术前置入硬膜外镇痛导管。硬膜外镇痛组患者接受全凭静脉麻醉、剖腹手术及直肠癌手术的比例更高，硬膜外镇痛是 2009 年 -2012 年间最常用的镇痛方法。倾向性评分匹配评分的研究队列由已平衡基线协变量的两组构成，每组均纳入 2,980 例患者。本研究随访时间为 58 个月（四分位距，29 个月 -86 个月）。硬膜外镇痛组复发 567 例（19.0%），非硬膜外镇痛组复发 610 例（20.5%）。作者发现硬膜外镇痛与结直肠癌术后肿瘤复发（复发风险比，0.91；95% 置信区间 [confidence interval, CI] 为 0.82-1.02）或手术死亡（死亡风险比，1.01；95% CI 为 0.92-1.10）之间无显著相关性。

结论：

在结直肠癌手术中，硬膜外镇痛与减少术后癌症复发无显著关联性。

（ANESTHESIOLOGY 2022; 136:459-71）

在全球范围内，结直肠癌是一类常见疾病，发病率为 1.8/100 万例^[1]，预计未来发病率还将进一步增加，并正在成为一项重大的全球卫生挑战^[2,3]。手术仍然是结直肠癌患者的首选治疗措施。尽管如此，手术后癌症复发仍然常见，并且是导致此类患者死亡的主要原因^[4,5]。

矛盾的是，治疗性手术对免疫和神经体液系统造成

的生理应激影响,可能会产生一个有利于癌症侵袭的微环境^[6,7]。虽然下丘脑-垂体-肾上腺轴的激活和全身炎症可促进伤口愈合^[8],但却降低了免疫系统检测和消除肿瘤细胞的能力^[9]。因此,减轻手术对生理稳态的破坏性影响或许能减少循环中的肿瘤细胞种植,降低潜伏的微转移被激活的风险。

硬膜外镇痛可以减少腹部手术后阿片类药物需求并缓解术后疼痛。中胸段水平的硬膜外镇痛可通过抑制疼痛冲动传入大脑以提供有效镇痛,并降低交感神经的大脑活化。另外,胸段硬膜外镇痛可通过阻断从大脑到交感神经的传出纤维,抑制交感神经神经系统张力,缓解术后疼痛并减少手术相关的神经体液反应^[12,13]。因此,减少手术引起的生理应激,可能有助于控制肿瘤转移^[9,14,15]。有研究者提出,阿片类药物^[9]和吸入麻醉药^[16]可能会促进肿瘤转移,而减少对这些药物的需求,则可能降低癌症复发的风险。

基于硬膜外镇痛对手术应激反应的缓解作用,本研究假设硬膜外镇痛能降低结直肠癌术后复发的风险。本研究旨在评估使用硬膜外镇痛与结直肠癌手术患者术后复发的相关性,纳入患者来自丹麦全国的结直肠癌手术的病例登记库,相关数据通过前瞻性随访获取。

研究方法与材料

这是一项观察性队列研究,研究数据来自常规前瞻性收集的丹麦人口健康数据库。它纳入了2004年-2018年间,丹麦国内接受根治性结直肠癌手术治疗的患者。根据丹麦法律,使用丹麦人口健康数据库的数据,不需要经过患者同意或伦理委员会批准。这项研究得到了丹麦数据保护机构的批准(哥本哈根,丹麦;编号2012-58-0003, REG-038-2017)。本研究遵守加强临床流行病学中观察性研究报告质量标准(Strengthening The Reporting of Observational Studies in Epidemiology, STROBE)和使用常规收集的数据进行的观察性研究报告标准(REporting of studies Conducted using Observational Routinely-collected Data, RECORD)^[17,18]。

数据来源

通过使用个人数据库登记号,即丹麦所有居民的唯一识别号码,我们能够连入丹麦人口健康数据库。本研究队列数据来源于丹麦结直肠癌组数据库^[19]和丹麦麻醉数据库^[20],并使用个人数据库登记号,获取两个数据库内的手术及麻醉相关信息。丹麦结直肠癌组数据库的完整性超过95%,而丹麦麻醉数据库则为60%^[19,20]。复

发患者数据来源于丹麦国家患者注册数据库^[21]、丹麦国家病理数据库^[22]和丹麦癌症数据库^[23],术后死亡数据来自丹麦民政登记系统^[24]。术前3个月内,患者用药情况通过丹麦国民处方数据库获取^[25]。数据来源详见补充数据内容1(<http://links.lww.com/ALN/C778>)。

患者人群

本研究纳入在2004年-2018年间,丹麦结直肠癌组数据库中确定接受结直肠癌手术并在丹麦麻醉数据库中能够获取到麻醉数据的患者。在丹麦,所有结直肠癌切除手术都是在公立医院进行的,医院必须向丹麦结直肠癌组数据库和丹麦麻醉数据库报告。我们排除了非肿瘤切除性的结直肠癌手术,仅纳入接受手术治疗的结直肠癌患者,并排除了接受内镜下息肉切除和支架置入的患者。只纳入经过大体组织标本或显微镜确认且已进行根治性肿瘤切除的患者,并根据术后病理报告,确定患者术后无癌症组织残留。为了避免与其他类型的癌症混淆,本研究进一步排除丹麦国民处方数据库或丹麦癌症数据库内,所有既往有其他癌症记录的患者(非黑素瘤性皮肤癌除外)。

干预组患者均接受全身麻醉,并在此基础上辅以硬膜外导管镇痛。硬膜外导管均在术前放置,但硬膜外镇痛用药时间无法确定。对照组仅接受全身麻醉,无椎管内镇痛。

结局指标

主要研究结局是术后癌症复发。基于已验证过的方法^[26],我们将复发定义为相关数据库内特定代码,这一代码代表丹麦国家患者注册数据库中登记的术后任何时间内的结直肠癌局部复发,或丹麦国家病理数据库、丹麦国家患者注册数据库、丹麦癌症数据库中登记的术后180天内,无其他新发癌症诊断(结直肠癌和非黑素瘤性皮肤癌除外)的转移性癌症、化疗或复发。180天的限制用于区分术后肿瘤辅助治疗与针对复发病灶的新化疗方案。次要结局为整体死亡率,定义为丹麦民政登记系统中的死亡时间。肿瘤转移是造成癌症患者死亡的主要原因,长期死亡率的差异可能归因于癌症的进展。除此之外,由于本领域的许多研究均使用死亡率作为主要结局指标,将该结果纳入本研究,可提高与其他研究的可比性。

已移民患者,自移民之日起,在丹麦民政登记系统内的数据被删失。随访时间直至患者死亡或2018年9月7日。

其他研究指标

我们从丹麦麻醉数据库和丹麦结直肠癌组数据库获得了患者术前临床特征的数据，包括年龄、性别、身体质量指数、生活方式及肿瘤特征。患者衰弱是影响结局指标的关键混杂因素，由三个单独的评价指标组合描述。首先，使用 Charlson 合并症指数^[27,28]以评估患者病史中疾病的严重程度。其次，使用 ASA 分级（ASA；绍姆堡，伊利诺伊州），来评估患者接受手术时的身体状况^[29,30]。再次，术前 3 个月内的处方用药可协助评估患者需要治疗的共病。所有其他指标的定义和细节详见补充数据内容 2（<http://links.lww.com/ALN/C779>）。

混杂因素和偏倚

为评估接受硬膜外镇痛的患者的治疗效果（患者群体平均治疗效果），我们使用倾向性评分匹配法调整混杂因素。采用逻辑回归法计算倾向性评分，硬膜外镇痛作为结局指标，其他协变量作为暴露因素：包括年龄、性别、身体质量指数、吸烟量、饮酒史、Charlson 合并症指数、ASA 分级、术前 3 个月内服用处方药（血小板抑制剂、抗凝血剂、地高辛、噻嗪类药物、 β 受体阻滞剂、钙离子拮抗剂、作用于肾素-血管紧张素系统的药物、降脂药物、雌激素替代疗法、类固醇、非甾体类消炎镇痛药、降尿酸药物、双磷酸盐、阿片类药物、苯二氮卓类药物、抗抑郁药、治疗慢性阻塞性肺疾病的药物、个别用量）、术前肿瘤转移、肿瘤定位、肿瘤新辅助治疗、拟行手术入路（开腹或腹腔镜）、手术紧迫性（择期手术或急诊）、全麻类型（吸入或全凭静脉麻醉）、手术年份。由于不影响术前硬膜外镇痛的选择，也可能是硬膜外镇痛与肿瘤复发因果链的一环，我们未将术中和术后因素纳入倾向性评分模型^[31]。通过目测两组患者的密度图，我们确保两组之间有足够的重叠以实施倾向性评分匹配。使用 R 语言软件中的 MatchIt 分析模块（R 统计计算基金会，奥地利）^[32]，并确立“最佳比邻”，“测量 0.25 的标准差对数”，“比值 1:1”和“随机序列”，我们将患者匹配为硬膜外镇痛组和非硬膜外镇痛组，构成了本研究队列。使用标准化均值差来评估各协变量是否平衡^[33]。协变量平衡定义为，纳入倾向性评分匹配的协变量，其标准化均值差小于 0.1。

统计分析方法

本研究队列，根据是否有硬膜外镇痛和术前情况，描述各分类变量的发生数绝对值和百分比、连续型变量的四分位距和中位数。分类变量的缺失数据被归类为该变量的独立亚组。

使用累积发生曲线描述术后事件，并使用 Aalen-Johansen 法估计复发率、Kaplan-Meier 法估计死亡率。使用包括亚分布风险方法的 Cox 回归分析模型来评估以术后死亡作为竞争因素的肿瘤复发的风险比^[34]。常规的 Cox 风险比例方法用于估计死亡率的风险比。通过目测累积发生曲线并使用 R 语言软件中“RiskRegression”程序包中的 plotEffects 函数来验证复发率的比例风险。通过目测 Kaplan-Meier 曲线，以及 R 语言软件内“Survminer”程序包中的 ggcoxzph 函数计算的残差图，来计算死亡率的均衡性。用 95% 置信区间（confidence interval, CI）估计治疗效应。在全队列回归模型中，通过插入亚组协变量，作为与硬膜外镇痛的相互作用变量，我们正式测试了该模型的改良化效应。使用 R 语言软件（版本 3.6.3）进行分析。

由于本研究中使用的数据提取自常规收集数据的健康数据库，并在本团队既往发表的研究中已使用，因此无法在数据处理前提交一份统计分析计划。所以，我们在数据处理后完成了数据分析和统计方案。但是数据分析前已基于研究假设明确了数据分析方法。由于本研究数据来源于常规收集的患者数据库，所以我们没有进行研究前的统计样本量计算。

在初步分析中，如果组间数据超过 95% CI 则认为存在统计学差异，并采用双尾法进行假设检验。在亚组分析中，我们验证了 29 个假设，因此，应用 Bonferroni 校正进行多重假设检验。如果 P 值小于 0.002，则认为差异有统计学意义。

预设亚组分析

在以下预设的亚组分析中，进一步探讨硬膜外镇痛与肿瘤复发的关系：年龄（70 岁及以上 vs. 70 岁以下，70 岁为本队列中位年龄），手术入路（腹腔镜手术 vs. 开腹手术），性别（男 vs. 女），ASA 分级（I-II 级 vs. III-IV 级），手术紧急性（急诊手术 vs. 择期手术），肿瘤部位（直肠 vs. 右半结肠 vs. 左半结肠），以及新辅助化疗的使用（是 vs. 否）。在进行亚组分析时，进行单独倾向性评分匹配的方法与整体研究相同。如果在某个亚组分析中，无法满足协变量平衡（至少一个协变量标准化均值差超过 0.1），则采用协变量未平衡的 Cox 回归模型估计风险比。这种双重调整的方法已被证明能显著减少协变量未平衡引起的倾向性评分匹配后的偏倚^[35]。

敏感性分析

我们通过一系列灵敏度分析来检验分析结果的稳定

表 1 丹麦 2004 年 - 2018 年接受结肠癌手术的个体与麻醉数据的主要协变量的平衡

	倾向评分匹配前			倾向评分匹配后		
	硬膜外镇痛	非硬膜外镇痛	标准化均数差	硬膜外镇痛	非硬膜外镇痛	标准化均数差
数量	3,496	8,122		2,980	2,980	
年龄中位数, 岁 (四分位距)	70 (63-77)	70 (63-77)	0.022	70 (63-77)	70 (63-77)	0.009
性别			0.009			0.030
男	1,901 (54.4)	4,380 (53.9)		1,631 (54.7)	1,587 (53.3)	
女	1,595 (45.6)	3,742 (46.1)		1,349 (45.3)	1,393 (46.7)	
身体质量指数, kg/m ²			0.081			0.021
<18.5	138 (3.9)	274 (3.4)		108 (3.6)	111 (3.7)	
18.5-25	1,596 (45.7)	3,487 (42.9)		1,343 (45.1)	1,322 (44.4)	
25-30	1,157 (33.1)	2,977 (36.7)		1,008 (33.8)	1,007 (33.8)	
>30	595 (17.0)	1,352 (16.6)		511 (17.1)	528 (17.7)	
缺失	10 (0.3)	32 (0.4)		10 (0.3)	12 (0.4)	
ASA 分级			0.031			0.032
I	638 (18.2)	1,522 (18.7)		552 (18.5)	528 (17.7)	
II	2,074 (59.3)	4,789 (59.0)		1,767 (59.3)	1,775 (59.6)	
III	726 (20.8)	1,653 (20.4)		610 (20.5)	616 (20.7)	
IV+	51 (1.5)	132 (1.6)		45 (1.5)	53 (1.8)	
缺失	7 (0.2)	26 (0.3)		6 (0.2)	8 (0.3)	
Charlson 合并症指数			0.023			0.012
0	2,344 (67.0)	5,379 (66.2)		1,988 (66.7)	1,975 (66.3)	
1	684 (19.6)	1,613 (19.9)		580 (19.5)	593 (19.9)	
2	257 (7.4)	600 (7.4)		228 (7.7)	231 (7.8)	
>2	211 (6.0)	530 (6.5)		184 (6.2)	181 (6.1)	
吸烟			0.028			0.041
吸烟者	721 (20.6)	1,587 (19.5)		596 (20.0)	619 (20.8)	
不吸烟	2,673 (76.5)	6,283 (77.4)		2,306 (77.4)	2,266 (76.0)	
缺失	102 (2.9)	252 (3.1)		78 (2.6)	95 (3.2)	
饮酒, 每周饮酒量			0.091			0.020
0	942 (26.9)	2,191 (27.0)		787 (26.4)	795 (26.7)	
1-21	2,222 (63.6)	5,190 (63.9)		1,912 (64.2)	1,899 (63.7)	
>21	223 (6.4)	594 (7.3)		202 (6.8)	198 (6.6)	
缺失	109 (3.1)	147 (1.8)		79 (2.7)	88 (3.0)	
肿瘤定位			0.200			0.004
右半结肠	1,166 (33.4)	2,721 (33.5)		974 (32.7)	968 (32.5)	
左半结肠	1,011 (28.9)	2,992 (36.8)		932 (31.3)	934 (31.3)	
直肠	1,319 (37.7)	2,405 (29.6)		1,074 (36.0)	1,078 (36.2)	
未明确	<5 (0.0)	<5 (0.0)		<5 (0.0)	<5 (0.0)	
术前转移			0.027			0.024
有	124 (3.5)	261 (3.2)		112 (3.8)	116 (3.9)	
无	3,333 (95.3)	7,786 (95.9)		2,833 (95.1)	2,836 (95.2)	
缺失	39 (1.1)	75 (0.9)		35 (1.2)	28 (0.9)	
癌症分期 *			0.105			0.044
I	694 (19.9)	1,798 (22.1)		604 (20.3)	635 (21.3)	
II	1,506 (43.1)	3,173 (39.1)		1,271 (42.7)	1,216 (40.8)	
III	1,080 (30.9)	2,550 (31.4)		904 (30.3)	910 (30.5)	
IV	141 (4.0)	337 (4.1)		127 (4.3)	142 (4.8)	
缺失	75 (2.1)	264 (3.3)		74 (2.5)	77 (2.6)	
新辅助治疗肿瘤			0.074			0.011
否	3,079 (88.1)	7,339 (90.4)		2,653 (89.0)	2,643 (88.7)	
是	417 (11.9)	783 (9.6)		327 (11.0)	337 (11.3)	
紧急性			0.040			0.022
择期	3,225 (92.2)	7,543 (92.9)		2,726 (91.5)	2,707 (90.8)	
即刻	271 (7.8)	575 (7.1)		254 (8.5)	273 (9.2)	
缺失	<5 (0.0)	<5 (0.0)		<5 (0.0)	<5 (0.0)	
手术方式			0.307			0.032
开腹手术	1,672 (47.8)	2,674 (32.9)		1,159 (38.9)	1,205 (40.4)	
腹腔镜手术	1,824 (52.2)	5,448 (67.1)		1,821 (61.1)	1,775 (59.6)	
全身麻醉类型			0.188			0.024
吸入麻醉	1,370 (39.2)	3,869 (47.6)		1,200 (40.3)	1,231 (41.3)	
全凭静脉麻醉	2,117 (60.6)	4,195 (51.6)		1,771 (59.4)	1,742 (58.5)	
缺失	9 (0.3)	58 (0.7)		9 (0.3)	7 (0.2)	
年份			0.600			0.049
2004-2008	392 (11.2)	2,110 (26.0)		392 (13.2)	434 (14.6)	
2009-2012	1,868 (53.4)	2,170 (26.7)		1,364 (45.8)	1,378 (46.2)	
2013-2018	1,236 (35.4)	3,842 (47.3)		1,224 (41.1)	1,168 (39.2)	

除非另有说明, 数据为绝对数字 (%)。

* 根据国际抗癌联盟分类。

ASA, 美国麻醉医师协会。

性和可靠性。首先，我们做了硬膜外镇痛与肿瘤复发之间关系的初步分析，评估调整混杂因素是否可显著改变统计估计值。原始分析和调整后，估计值若出现巨大差异则提示仍然存在残余混杂因素。

肿瘤的一些特征，如大小、淋巴结受累情况可能会影响手术前对硬膜外镇痛的选择。尽管如此，来自丹麦结直肠癌组数据库的肿瘤特异性数据基于术后病理报告，并在一定程度上受到手术切除标本质量的影响。因此，不包括在初步分析中的病理数据。但因为肿瘤分期与复发密切相关，我们进行了包含该变量的敏感性分析。

最后，由于倾向性评分匹配法无法为所有接受治疗干预措施的患者进行匹配，所以我们使用多变量回归法，对未进行倾向性匹配的完整数据集进行硬膜外镇痛与肿瘤复发关系的评估。所有基线协变量被选为自变量，结局是癌症复发。与初步分析相似，我们用Cox回归中的亚分布风险分析法，将死亡率作为肿瘤复发的竞争风险。

事后分析

根据同行评审的相关建议，我们决定在预定分析完成后，额外进行事后分析。首先，由于直肠和结肠的肿瘤病理特点不同，根据肿瘤位于直肠或者结肠，进行针对性的亚组分析，并单独对这些亚组进行倾向性评分匹配。与预先设定的研究人群相似，分别分析结肠癌和直肠癌患者的肿瘤复发和死亡率。此外，由于研究分组之间的随访时间不平衡，我们对完成术后随访至少1年的患者进行了敏感性分析，并对这个群体进行单独的倾向性评分匹配，起点为术后1年。其次，我们认为全身麻醉的用药已预先确定，并将其纳入主要分析中。然而，丹麦麻醉数据库中，预期的全身麻醉类型未登记，如果在手术中将预期的全静脉麻醉转换为吸入麻醉，则丹麦麻醉数据库中登记为全凭吸入麻醉。在理论上，转变麻醉方式的决定可能受到术中事件的影响，如出血或硬膜外镇痛导致的血流动力学不稳定。由于硬膜外镇痛可能导致全身麻醉类型改变，所以我们增加了一个不包括全身麻醉类型的敏感性分析。此外，尽管所有患者都被完整切除了肿瘤组织，但仍然有患者在术前就发生了肿瘤转移。在围术期，由于这些患者体循环中可能存在着更多的肿瘤细胞，因此有更高的术后转移风险，我们针对术前有肿瘤转移或无转移的患者进行亚组分析。同时，根据审稿人的要求，我们依照国际癌症控制联盟（日内瓦，瑞士）分类标准，再次进行了亚组分析。最后，由于无法从丹麦麻醉数据库中获得在丹麦结直肠癌组数据

库中比例较大患者的麻醉数据，所以无法确定本研究队列是否能完全代表丹麦境内接受结直肠癌手术的患者。因此，我们又进行了纳入本研究患者和麻醉数据缺失患者之间的基线协变量的比较。

结果

从丹麦结直肠癌组数据库中，我们搜索到了26,745例结直肠癌手术患者，显微镜下病检均确认所有患者已完全切除肿瘤组织。在丹麦麻醉数据库中，我们从上述患者群体中找到了11,634例。15,127例未被丹麦麻醉数据库纳入的患者，与麻醉数据库搜索到的患者进行比较。未被丹麦麻醉数据库纳入的患者中，有较大比例是在研究早期完成的手术。同时，这一群体患者中，更多接受了开腹手术，而与纳入患者相比，诊断国际癌症控制联盟标准IV期的患者比例略少。具有麻醉数据和无麻醉数据患者之间的差异详见补充数据内容3（<http://links.lww.com/ALN/C780>）。

排除16例接受脊髓麻醉的患者后，本研究队列共纳入11,618例患者。该队列中，5,337例（45.9%）为女性，中位年龄为70岁（四分位距，63岁-77岁）。纳入的首例患者，接受手术时间是2004年10月26日，纳入的末例患者手术时间是2018年3月13日，中位随访时间为53个月（四分位距，27个月-86个月）。纳入患者数据缺失率较低，其中“吸烟史”变量的数据缺失程度最高，为3.0%。本研究队列中，3,496例患者（30.1%）在术前接受了硬膜外镇痛导管置入。基线协变量分析发现，患有直肠肿瘤的患者更有可能接受硬膜外镇痛，而左半结肠肿瘤患者接受硬膜外镇痛的比例较低。当预期的手术入路是开腹手术或患者接受了全凭静脉麻醉时，硬膜外镇痛的使用频率较高。2009年-2012年期间，硬膜外镇痛的使用频率高于本阶段前期和后期。

两组患者之间的倾向性评分分布有较大重叠（见补充数据内容4，<http://links.lww.com/ALN/C781>），倾向性评分匹配的患者2,980对。最高的标准化均值差为0.049，远低于阈值0.1，表明两组患者实现了协变量平衡（见补充数据内容5，<http://links.lww.com/ALN/C782>）。在匹配的队列中，2,742例患者为（46.0%）女性，中位年龄为70岁（四分位距，63岁-77岁），中位随访时间为58个月（四分位距，29个月-86个月）。硬膜外镇痛组的中位随访时间为59个月（四分位距，29个月-86个月），非硬膜外镇痛组的中位随访时间为56个月（四分位距，28个月-87个月）。倾向性评分匹配

前后的基线特征比较见表 1 和补充数据内容 6 (<http://links.lww.com//C783>)。本队列研究的流程图见图 1。

肿瘤复发

在倾向性评分匹配队列中，硬膜外镇痛组有 567 例 (19.0%) 确诊肿瘤复发，仅接受全身麻醉组为 610 例 (20.5%)。硬膜外镇痛组与非硬膜外镇痛组相比，肿瘤复发的风险比为 0.91 (95% CI, 0.82-1.02)。肿瘤复发的累积发生率详见图 2，图 3。

死亡率

倾向性评分匹配后，在研究随访期间，硬膜外镇

痛组有 957 例患者 (32.1%) 死亡，非硬膜外镇痛组有 959 例患者 (32.2%) 死亡。与非硬膜外镇痛组相比，硬膜外镇痛组死亡的风险比为 1.01 (95% CI, 0.92-1.10)。Kaplan–Meier 曲线详见补充数据内容 7 (<http://links.lww.com/ALN/C784>)。结果详见图 4。

亚组分析

在进行单独的倾向性评分匹配后，接受急诊手术、新辅助治疗及存在术前肿瘤转移的患者群体中，协变量显著不平衡。在效应量估计范围内，对协变量不平衡进行了调整，详见补充数据内容 8 (<http://links.lww.com/>

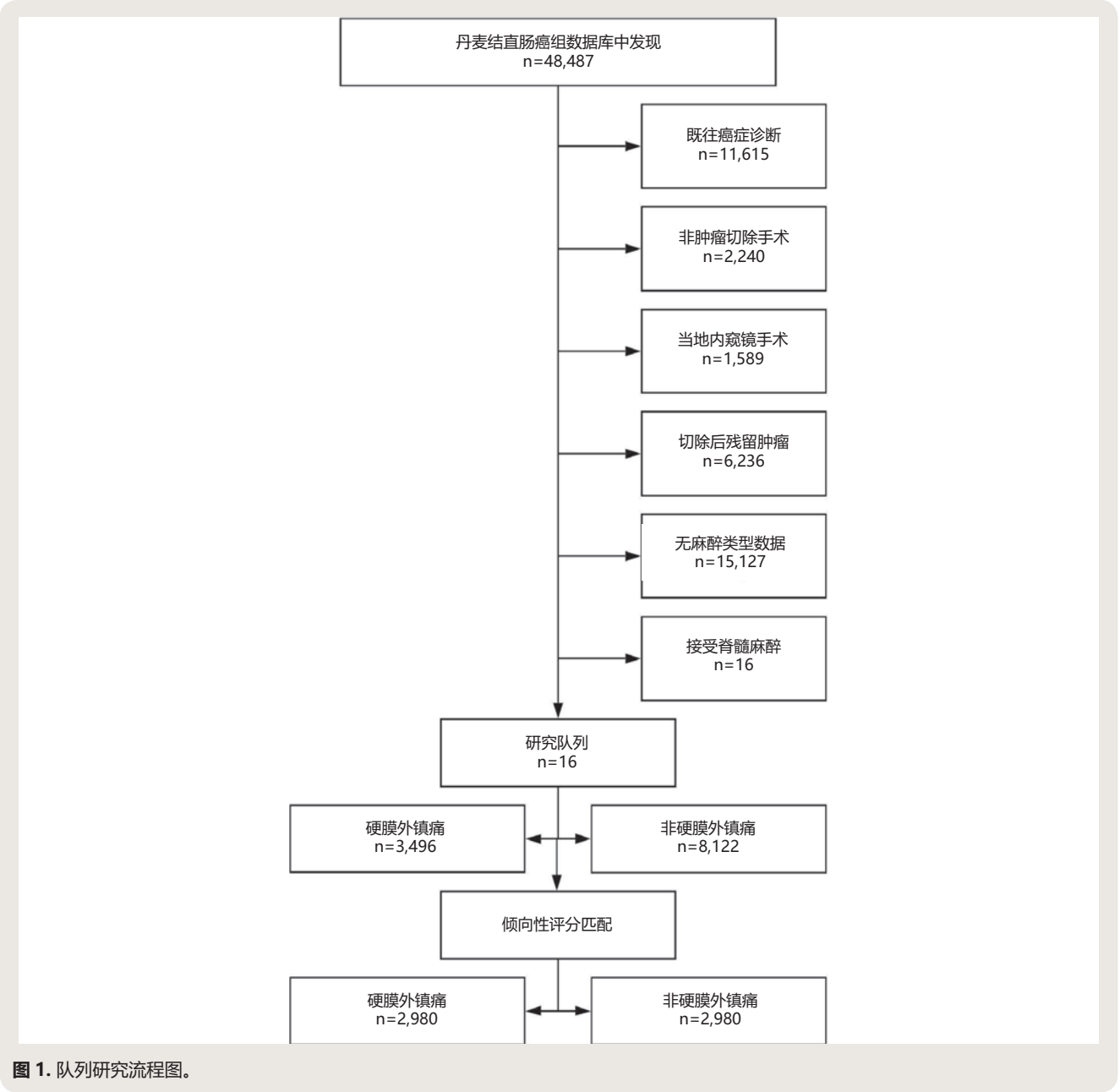


图 1. 队列研究流程图。

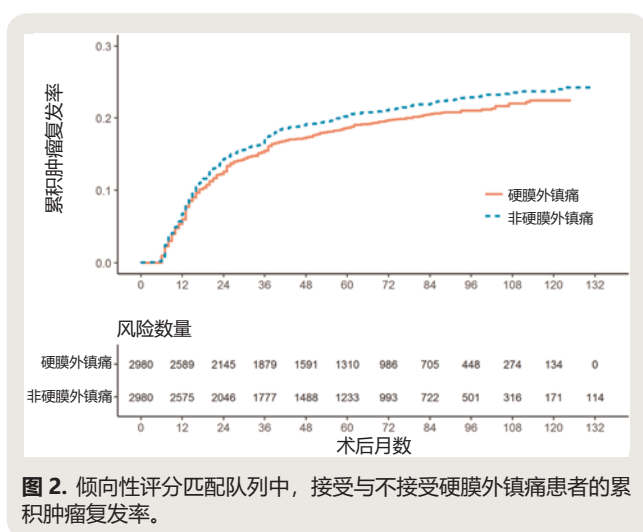


图 2. 倾向性评分匹配队列中, 接受与不接受硬膜外镇痛患者的累积肿瘤复发率。

ALN/C785)。

在 70 岁以下的患者中, 接受硬膜外镇痛组肿瘤复发的风险比更低, 为 0.84 (95% CI, 0.72-0.99)。然而, 在对多次比较进行 Bonferroni 校正后, 差异无统计学意义。在其余亚组分析中, 与总体样本比较, 效应估计值无显著增加或降低。此外, 所有亚组与硬膜外镇痛的交互测试显示, 无显著效应修订。

死亡率方面, 所有亚组分析显示, 其风险比的 95% CI 均包括 1.0。肿瘤复发亚组分析详见图 3, 死亡率详见图 4。所有亚组与硬膜外镇痛的交互效应无显著统计学意义。

敏感性分析

与整体分析相比, 敏感性分析显示, 硬膜外镇痛患者肿瘤复发的风险比的粗略估计值与整体分析类似, 其风险比为 0.97 (95% CI, 0.89-1.06), 术后死亡风险比为 0.98 (95% CI, 0.92-1.06)。其余的亚组分析结果则与总体统计值相当。详见补充数据内容 9 (<http://links.lww.com/ALN/C786>)。

讨论

在这项基于常规登记国民健康数据库的研究中, 我们没有发现硬膜外镇痛与结直肠癌手术后肿瘤复发的关系。此外, 我们也没有发现硬膜外镇痛与手术后远期死亡率的关系。

既往研究中, 有关硬膜外镇痛与肿瘤复发的关系模棱两可。与我们的研究结论相反, 其他研究发现硬膜外镇痛可改善术后生存和肿瘤复发^[36,37]。此外, 有一项研究发现硬膜外镇痛与死亡率有关, 但与肿瘤复发率无关

^[38], 但一项系统评价认为这一证据是不充分的^[39]。与我们的结果相似, 其他对结直肠癌手术的研究并未发现硬膜外镇痛的显著优势^[40,41]。在这一领域, 来自随机化临床试验的证据很少。一项临床试验未发现不同于干预组之间的显著临床差异, 该试验纳入了不同类型的癌症; 然而, 因为这是一项既往研究的后续随访, 所以样本设计量只能发现较大的肿瘤复发率差异^[42]。新近发表的一项随机对照试验, 纳入了 221 例接受结直肠癌手术的患者, 随访 5 年时间发现术后肿瘤复发和死亡的复合结局指标无显著统计学差异^[43]。然而, 该研究只纳入了 43 例复发患者, 其研究样本量设计可能不足, 难以发现肿瘤复发率的差异。在一项纳入更大样本量的随机临床试验中, 接受局部麻醉联合丙泊酚的乳腺癌手术患者, 与接受七氟醚联合阿片类药物麻醉的患者比较, 肿瘤复发无显著统计学差异^[44]。该研究纳入了 2,000 多例患者, 这是本研究领域迄今为止最大的随机临床试验。尽管如此, 仍应注意到, 乳腺癌手术相关应激远低于结直肠癌手术; 因此, 不应该将这一结果进行类推。本研究发现, 与接受腹腔镜手术的患者相比, 接受开腹手术患者的术后肿瘤复发率未显著增加, 提示手术相关应激无显著差异。

在解释研究数据和结论时, 需要注意本研究的局限性。首先, 由于癌症复发的情况很少在数据库中进行常规登记, 因此通过常规收集数据的健康数据库来确定癌症复发具有挑战性^[45]。尽管, 我们使用的算法可靠, 阳性预测值为 86% (95% CI, 75%-93%), 阴性预测值为 99% (95% CI, 97%-100%)^[26], 但仍然存在将癌症复发错误分类的风险。因此, 我们选择将总死亡率作为次要结局指标, 因为在丹麦, 死亡登记被认为是完整的^[24]。这一患者群体的死亡率受到癌症复发的影响较大。但由于术后短期死亡可能与术后恢复密切相关, 我们只评估长期指标。而患者衰弱, 定义为对外部应激, 如手术的耐受能力降低, 是另一个难以测量的临床特征^[46]。为了评估衰弱程度, 我们选择三个关键特征: 通过 ASA 分级评估身体机能; 通过 Charlson 合并症指数衡量病史; 通过处方用药数据库监测合并症。结合这些因素, 可使得两组的衰弱水平分布均衡。然而, 观察性数据仍然存在着未评估混杂因素指标失衡的固有风险。此外, 与接受结肠癌手术的患者相比, 直肠癌手术患者需要更低的脊神经阻滞平面。因此, 胸交感干的阻滞范围和硬膜外镇痛对患者的生理影响, 受到了肿瘤部位的影响。此外, 本研究将术前置入硬膜外导管作为实

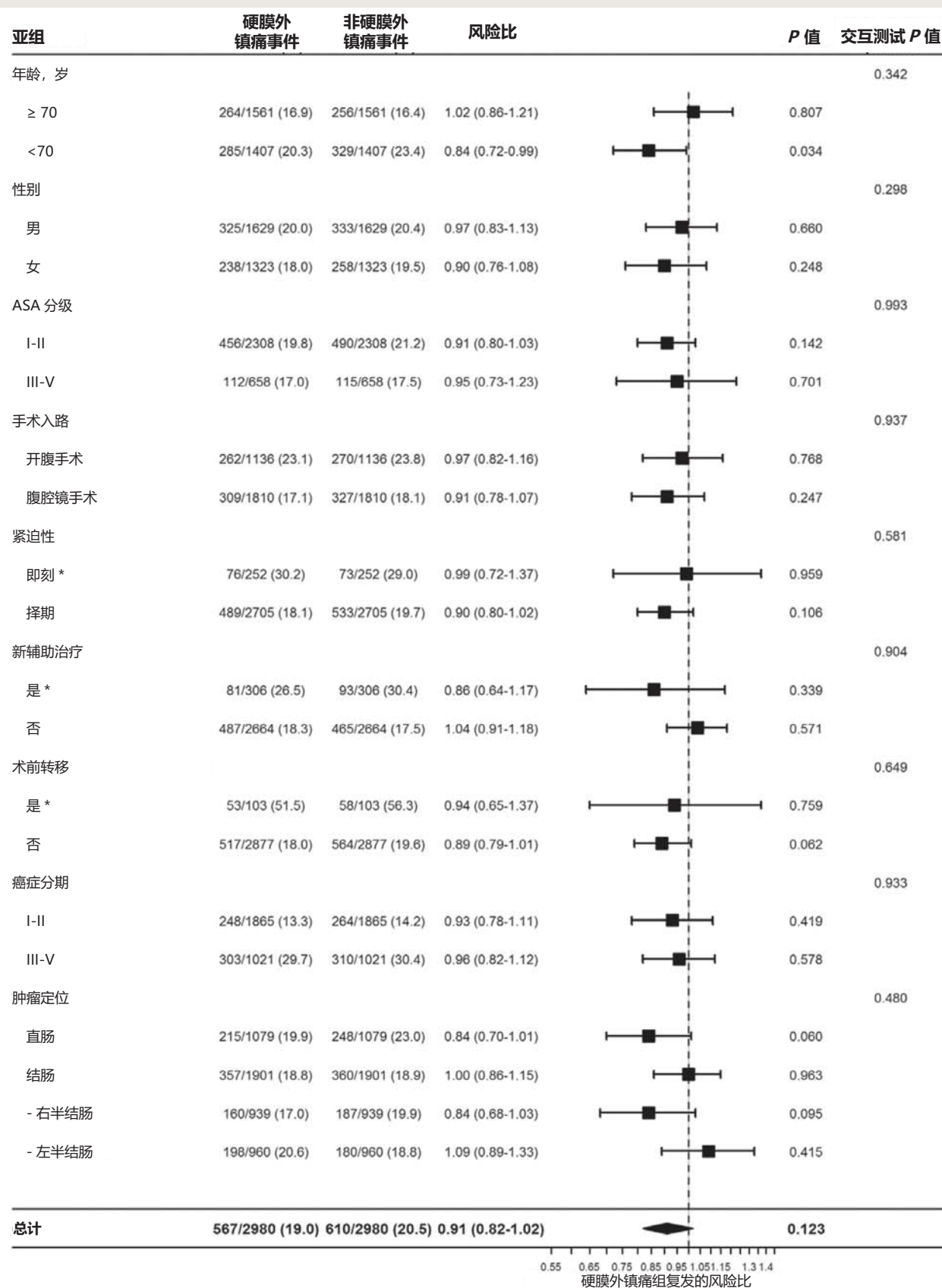


图 3. 硬膜外镇痛和肿瘤复发关系的森林图。亚组分析采用单独的倾向性评分匹配。采用 Cox 回归中的亚分布风险方法统计估计值和 P 值。采用多重比较的 Bonferroni 校正后, 差异无显著统计学意义。通过将协变量作为与硬膜外镇痛的交互因素, 来检验回归模型中的交互作用。癌症分期基于国际癌症控制联盟分类标准 (日内瓦, 瑞士)。* 在回归模型中调整的协变量不平衡。ASA, 美国麻醉师协会。

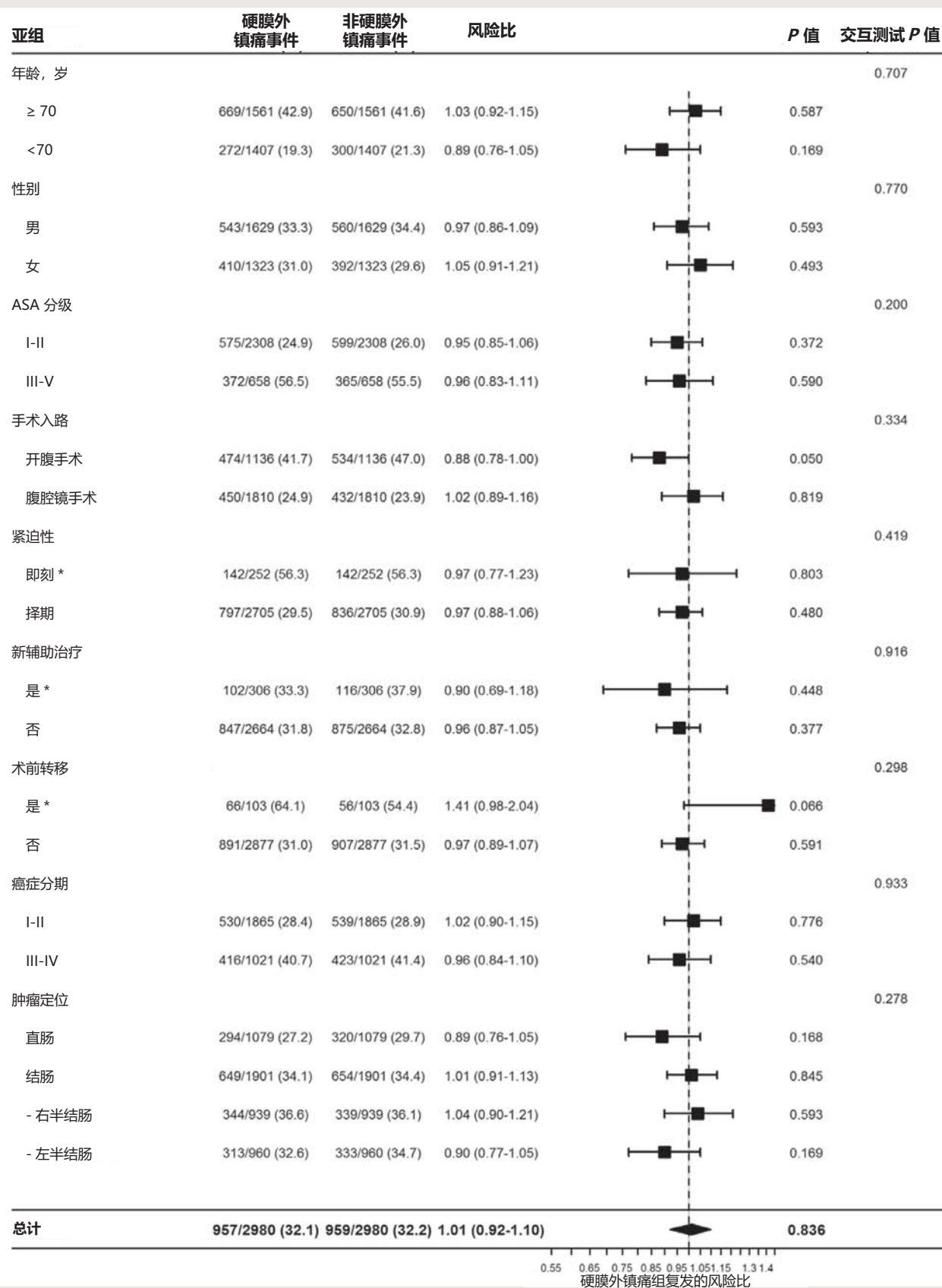


图 4. 硬膜外镇痛与死亡率关系的森林图。亚组分析采用单独的倾向性评分匹配。采用 Cox 回归中的亚分布风险方法统计估计值和 *P* 值。采用多重比较的 Bonferroni 校正后, 差异无显著统计学意义。通过将协变量作为与硬膜外镇痛的交互因素, 来检验回归模型中的交互作用。癌症分期基于国际癌症控制联盟分类标准 (日内瓦, 瑞士)。* 在回归模型中调整的协变量不平衡。ASA, 美国麻醉医师协会。

施硬膜外镇痛的依据,但仍存在着导管移位、未实施充分硬膜外镇痛的的风险。另外,丹麦麻醉数据库没有包含有关硬膜外镇痛开始时间、持续时间和剂量的数据,这些数据对评估硬膜外镇痛的质量至关重要。纳入的所有患者,均接受了全身麻醉,但未见硬膜外镇痛有效性数据,我们的结果应该被解读为硬膜外镇痛意图和癌症复发的相关性估计。最后,由于采用的医疗数据库缺乏种族资料,所以无法判断本研究结果适用于何种族群。

硬膜外镇痛是缓解术后疼痛的有效治疗手段^[47],并可通过减少阿片类药物用量,直接或间接影响肿瘤转移^[9]。尽管本研究并未发现硬膜外镇痛与癌症复发间的显著统计学关联,但我们的结果表明,两者的关联可将癌症复发风险降低18%到增加2%。如果能确立两者的因果关系,采用硬膜外镇痛即使降低癌症复发风险较小,但对临床也是有意义的,并可纳入临床指南。而确立硬膜外镇痛是否能降低癌症复发这一因果关系,需要大样本量的随机临床试验,并对患者进行长期随访。总的来说,这一项基于丹麦患者注册库的观察性研究,并未发现硬膜外镇痛与结直肠癌术后癌症复发的相关性。

致谢

Acknowledgments

The authors thank the Danish Colorectal Cancer Group Database and the Danish Anesthesia Database for sharing data.

研究支持

Research Support

The study was supported by a grant from the Danish Cancer Research Fund, Copenhagen, Denmark.

利益冲突

Competing Interests

The authors declare no competing interests.

通信地址

Correspondence

Address correspondence to Dr. Hasselager: Center for Surgical Science, Lykkebaekvej 1, DK-4600 Koege, Denmark. rubh@regionsjaelland.dk. This article may be accessed for personal use at no charge through the Journal Web site, www.anesthesiology.org.

参考文献

References

1. Arnold M, Abnet CC, Neale RE, Vignat J, Giovannucci EL, McGlynn KA, Bray F: Global burden of 5 major types of gastrointestinal cancer. *Gastroenterology* 2020; 159:335–349.e15
2. Fitzmaurice C, Akinyemiju TF, Lami FH Al, Alam T, Alizadeh-Navaei R, Allen C, Alsharif U, Alvis-Guzman N, Amini E, Anderson BO, Aremu O, Artaman A, Asgedom SW, Assadi R, Atey TMH, Avila-Burgos L, Awasthi A, Saleem HO, Barac A, Bennett JR, Bensenor IM, Bhakta N, Brenner H, Cahuana-Hurtado L, Castañeda-Orjuela CA, Catalá-López F, Choi JYJ, Christopher DJ, Chung SC, Curado MP, Dandona L, Dandona R, Das Neves J, Dey S, Dharmaratne SD, Doku DT, Driscoll TR, Dubey M, Ebrahimi H, Edessa D, El-Khatib Z, Endries AY, Fischer F, Force LM, Foreman KJ, Gebrehiwot SW, Gopalani SV, Grosso G, Gupta R, Gyawali B, Hamadeh RR, Hamidi S, Harvey J, Hassen HY, Hay RJ, Hay SI, Heibati B, Hiluf MK, Horita N, Hosgood HD, Ilesanmi OS, Innos K, Islami F, Jakovljevic MB, Johnson SC, Jonas JB, Kasaeian A, Kassa, D, Khader YS, Khan EA, Khan G, Khang YH, Khosravi MH, Khubchandani J, Kopec JA, Kumar GA, Kutz M, Lad DP, Lafranconi A, Lan Q, Legesse Y, Leigh J, Linn S, Lunevicius R, Majeed A, Malekzadeh R, Malta DC, Mantovani LG, McMahon BJ, Meier T, Melaku YA, Melku M, Memiah P, Mendoza W, Meretoja TJ, Mezgebe HB, Miller TR, Mohammed S, Mokdad AH, Moosazadeh M, Moraga P, Mousavi SM, Nangia V, Nguyen CT, Nong VM, Ogbo FA, Olagunju AT, Mahesh PA, Park EK, Patel T, Pereira DM, Pishgar F, Postma MJ, Pourmalek F, Qorbani M, Rafay A, Rawaf S, Rawaf DL, Roshandel G, Safiri S, Salimzadeh, Sanabria JR, Milicevic MMS, Sartorius B, Satpathy M, Sepanlou SG, Shackelford KA, Shaikh MA, Sharif-Alhoseini M, She J, Shin MJ, Shiue I, Shrimme MG, Sinke AH, Sisay M, Sligar A, Sufiyan MB, Sykes BL, Tabarés-Seisdedos R, Tessema Gizachew A, Topor-Madry, Tran TT, Tran BX, Ukwaja KN, Vlassov VV, Vollset SE, Weiderpass E, Williams HC, Yimer NB, Yonemoto N, Younis MZ, Murray CJL, Naghavi M: Global, regional, and national cancer incidence, mortality, years of life lost, years lived with disability, and disability-adjusted life-years for 29 cancer groups, 1990 to 2016: A systematic analysis for the global burden of disease study. *JAMA Oncol* 2018; 4:1553–68
3. Pilleron S, Soto-Perez-de-Celis E, Vignat J, Ferlay J, Soerjomataram I, Bray F, Sarfati D: Estimated global cancer incidence in the oldest adults in 2018 and projections to 2050. *Int J Cancer* 2021; 148:601–8
4. Cottet V, Bouvier V, Rollot F, Jooste V, Bedenne L, Faivre J, Launoy G, Bouvier AM: Incidence and patterns of late recurrences in rectal cancer patients. *Ann Surg Oncol* 2015; 22:520–7
5. Holmes AC, Riis AH, Erichsen R, Fedirko V, Ostfeld EB, Vyberg M, Thorlacius-Ussing O, Lash TL: Descriptive characteristics of colon and rectal cancer recurrence in a

- Danish population-based study. *Acta Oncol* 2017; 56:1111–9
6. Demicheli R, Retsky MW, Hrushesky WJ, Baum M, Gukas ID: The effects of surgery on tumor growth: a century of investigations. *Ann Oncol* 2008; 19:1821–8
7. Forget P, Aguirre JA, Bencic I, Borgeat A, Cama A, Condron C, Eintrei C, Eroles P, Gupta A, Hales TG, Ionescu D, Johnson M, Kabata P, Kirac I, Ma D, Mokini Z, Guerrero Orriach JL, Retsky M, Sandrucci S, Siekmann W, Štefančić L, Votta-Vellis G, Connolly C, Buggy D: How anesthetic, analgesic and other non-surgical techniques during cancer surgery might affect postoperative oncologic outcomes: A summary of current state of evidence. *Cancers (Basel)* 2019; 11:E592
8. MacCarthy-Morrogh L, Martin P: The hallmarks of cancer are also the hallmarks of wound healing. *Sci Signal* 2020; 13:eaay8690
9. Wall T, Sherwin A, Ma D, Buggy DJ: Influence of perioperative anaesthetic and analgesic interventions on oncological outcomes: A narrative review. *Br J Anaesth* 2019; 123:135–50
10. Horowitz M, Neeman E, Sharon E, Ben-Eliyahu S: Exploiting the critical perioperative period to improve long-term cancer outcomes. *Nat Rev Clin Oncol* 2015; 12:213–26
11. Dockrell L, Buggy DJ: The role of regional anaesthesia in the emerging subspecialty of onco-anaesthesia: A state-of-the-art review. *Anaesthesia* 2021; 76 (suppl 1):148–59
12. Cusack B, Buggy DJ: Anaesthesia, analgesia, and the surgical stress response. *BJA Educ* 2020; 20:321–8
13. Fant F, Tina E, Sandblom D, Andersson SO, Magnuson A, Hultgren-Hörnkvist E, Axelsson K, Gupta A: Thoracic epidural analgesia inhibits the neuro-hormonal but not the acute inflammatory stress response after radical retropubic prostatectomy. *Br J Anaesth* 2013; 110:747–57
14. Hiller JG, Perry NJ, Poulogiannis G, Riedel B, Sloan EK: Perioperative events influence cancer recurrence risk after surgery. *Nat Rev Clin Oncol* 2018; 15:205–18
15. Tedore T: Regional anaesthesia and analgesia: Relationship to cancer recurrence and survival. *Br J Anaesth* 2015; 115(suppl 2):ii34–45
16. Makito K, Matsui H, Fushimi K, Yasunaga H: Volatile versus total intravenous anesthesia for cancer prognosis in patients having digestive cancer surgery. *Anesthesiology* 2020; 133:764–73
17. von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP: Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: Guidelines for reporting observational studies. *BMJ* 2007; 335:806–8
18. Benchimol EI, Smeeth L, Guttman A, Harron K, Moher D, Petersen I, Sørensen HT, von Elm E, Langan SM; RECORD Working Committee: The REporting of studies Conducted using Observational Routinelycollected health Data (RECORD) statement. *PLoS Med* 2015; 12:e1001885
19. Ingeholm P, Gögenur I, Iversen LH: Danish Colorectal Cancer Group Database. *Clin Epidemiol* 2016; 8:465–8
20. Antonsen K, Rosenstock CV, Lundstrøm LH: The Danish Anaesthesia Database. *Clin Epidemiol* 2016; 8:435–8
21. Schmidt M, Schmidt SA, Sandegaard JL, Ehrenstein V, Pedersen L, Sørensen HT: The Danish National Patient Registry: A review of content, data quality, and research potential. *Clin Epidemiol* 2015; 7:449–90
22. Erichsen R, Lash TL, Hamilton-Dutoit SJ, Bjerregaard B, Vyberg M, Pedersen L: Existing data sources for clinical epidemiology: The Danish National Pathology Registry and Data Bank. *Clin Epidemiol* 2010; 2:51–6
23. Gjerstorff ML: The Danish Cancer Registry. *Scand J Public Health* 2011; 39(7 suppl):42–5
24. Pedersen CB: The Danish Civil Registration System. *Scand J Public Health* 2011; 39(7 suppl):22–5
25. Pottegård A, Schmidt SAJ, Wallach-Kildemoes H, Sørensen HT, Hallas J, Schmidt M: Data resource profile: The Danish National Prescription Registry. *Int J Epidemiol* 2017; 46:798–798f
26. Lash TL, Riis AH, Ostfeld EB, Erichsen R, Vyberg M, Thorlacius-Ussing O: A validated algorithm to ascertain colorectal cancer recurrence using registry resources in Denmark. *Int J Cancer* 2015; 136:2210–5
27. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR: A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: Development and validation. *J Chronic Dis* 1987; 40:373–83
28. Quan H, Li B, Couris CM, Fushimi K, Graham P, Hider P, Januel JM, Sundararajan V: Updating and validating the Charlson Comorbidity Index and score for risk adjustment in hospital discharge abstracts using data from 6 countries. *Am J Epidemiol* 2011; 173:676–82
29. Saklad M: Grading of patients for surgical procedures. *Anesthesiology* 1941; 2:281–4
30. Mayhew D, Mendonca V, Murthy BVS: A review of ASA Physical Status -Historical perspectives and modern developments. *Anaesthesia* 2019; 74:373–9

31. Gaskell AL, Sleigh JW: An introduction to causal diagrams for anesthesiology research. *Anesthesiology* 2020; 132:951–67
32. Ho DE, Imai K, King G, Stuart EA: MatchIt: Nonparametric preprocessing for parametric causal inference. *J Stat Softw* 2011; 42:1–28
33. Yang D, Dalton J: A unified approach to measuring the effect size between two groups using SAS®. *SAS Global Forum* 2012; paper 335
34. Fine J, Gray R: A proportional hazards model for the subdistribution of a competing risk. *J Am Stat Assoc* 1999; 94:496–509
35. Nguyen TL, Collins GS, Spence J, Daurès JP, Devereaux PJ, Landais P, Le Manach Y: Double-adjustment in propensity score matching analysis: Choosing a threshold for considering residual imbalance. *BMC Med Res Methodol* 2017; 17:78
36. Weng M, Chen W, Hou W, Li L, Ding M, Miao C: The effect of neuraxial anesthesia on cancer recurrence and survival after cancer surgery: An updated meta-analysis. *Oncotarget* 2016; 7:15262–73
37. Pöpping DM, Elia N, Van Aken HK, Marret E, Schug SA, Kranke P, Wenk M, Tramèr MR: Impact of epidural analgesia on mortality and morbidity after surgery: Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Surg* 2014; 259:1056–67
38. Sun Y, Li T, Gan TJ: The effects of perioperative regional anesthesia and analgesia on cancer recurrence and survival after oncology surgery: A systematic review and meta-analysis. *Reg Anesth Pain Med* 2015; 40:589–98
39. Cakmakkaya OS, Kolodzie K, Apfel CC, Pace NL: Anaesthetic techniques for risk of malignant tumour recurrence. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 11:CD008877
40. Day A, Smith R, Jourdan I, Fawcett W, Scott M, Rockall T: Retrospective analysis of the effect of postoperative analgesia on survival in patients after laparoscopic resection of colorectal cancer. *Br J Anaesth* 2012; 109:185–90
41. Gottschalk A, Ford JG, Regelin CC, You J, Mascha EJ, Sessler DI, Durieux ME, Nemergut EC: Association between epidural analgesia and cancer recurrence after colorectal cancer surgery. *Anesthesiology* 2010; 113:27–34
42. Myles PS, Peyton P, Silbert B, Hunt J, Rigg JR, Sessler DI; ANZCA Trials Group Investigators: Perioperative epidural analgesia for major abdominal surgery for cancer and recurrence-free survival: Randomised trial. *BMJ* 2011; 342:d1491
43. Falk W, Magnuson A, Eintrei C, Henningsson R, Myrelid P, Matthiessen P, Gupta A: Comparison between epidural and intravenous analgesia effects on disease-free survival after colorectal cancer surgery: A randomised multicentre controlled trial. *Br J Anaesth* 2021; 127:65–74
44. Sessler DI, Pei L, Huang Y, Fleischmann E, Marhofer P, Kurz A, Mayers DB, Meyer-Treschan TA, Grady M, Tan EY, Ayad S, Mascha EJ, Buggy DJ; Breast Cancer Recurrence Collaboration: Recurrence of breast cancer after regional or general anaesthesia: A randomised controlled trial. *Lancet* 2019; 394:1807–15
45. Warren JL, Yabroff KR: Challenges and opportunities in measuring cancer recurrence in the United States. *J Natl Cancer Inst* 2015; 107:djv134
46. Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, Seeman T, Tracy R, Kop WJ, Burke G, McBurnie MA; Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group: Frailty in older adults: Evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2001; 56:M146–56
47. Xu W, Varghese C, Bissett IP, O' Grady G, Wells CI: Network meta-analysis of local and regional analgesia following colorectal resection. *Br J Surg* 2020; 107:e109–22

点评

硬膜外镇痛对结直肠癌手术肿瘤复发的影响

点评：郑州大学人民医院麻醉与围术期医学科 张加强

手术是治疗肿瘤的重要手段，切除肿瘤的同时，手术和麻醉因素对免疫和内分泌系统带来的影响可能会为癌症进展创造有利的微环境^[1]。硬膜外镇痛可提供良好的围术期镇痛、减少术中阿片类药物用量、降低交感神经系统张力、减轻手术带来的神经-体液反应。既往研究中，关于硬膜外镇痛与结直肠癌手术后癌症复发之间关系的数据存在相互矛盾的情况^[2-4]。

Hasselager RP 等^[5]通过回顾性队列研究分析方法，对丹麦国家结直肠癌手术及麻醉数据库中 2004 年-2018 年的数据进行分析，探讨硬膜外镇痛与患者术后复发和死亡的关系。作者纳入的对象为完整切除肿瘤的结直肠癌手术患者，排除了既往罹患其他类型肿瘤、内镜下息肉切除和支架置入等患者。作者以术前是否置入硬膜外导管为标准建立队列，将患者分为两组：硬膜外镇痛组和非硬膜外镇痛组；主要研究结局是术后复发情况，次要结局是术后死亡率。为消除组间混杂因素，作者使用倾向性匹配方法将年龄、性别、身体质量指数、吸烟史、饮酒史、Charlson 合并症指数、ASA 分级、过去 3 个月内患者接受的处方药物、术前转移、肿瘤位置、新辅助治疗、预期的手术方法（剖腹手术或腹腔镜检查）、择期或急诊手术、吸入麻醉或全身麻醉和手术年份等设置为匹配变量。为验证模型的稳定性，作者又根据年龄、手术方法、性别、ASA 分级、择期或急诊手术、肿瘤位置、是否使用新辅助化疗等进行了亚组分析、敏感性分析和事后分析。最终总计 11,618 例患者纳入本研究，其中 3,496 例（30.1%）患者实施了硬膜外镇痛，按照 1:1 倾向匹配分析后每组均纳入了 2,980 例患者，随访时间的中位数是 58 个月（四分位距为 29 个月-86 个月），硬膜外镇痛组和非硬膜外镇痛组术后复发率分别为 19% 和 20.5%；随访期间两组死亡率分别为 32.1% 和 32.2%。硬膜外镇痛与肿瘤术后复发（风险比，0.91；95% 置信区间 [confidence interval, CI], 0.82-1.02）和术后死亡（风险比，1.01；95% CI, 0.92-1.10）并无关联。Hasselager RP 等人的研究，纳入样本量大、随访时间长、结局变量可靠，为研究硬膜外麻醉与肿瘤手术患者的远期预后提供了非常高的参考价值。当然，正如本文作者所指出的，肿瘤复发的准确定义、早期结局的缺失、患者衰弱状态的评价、研究人群种族、硬膜外镇痛的效果等是本研究存在的不足，但毫无疑问，硬膜外镇痛在提供良好围术期镇痛、减少阿片类药物用量、改善围术期免疫功能等方面仍然有显著效果。围绕硬膜外镇痛等麻醉药物或技术与肿瘤患者预后这一科学问题，未来仍需要大样本量的前瞻性研究。

参考文献：

1. Forget P, Aguirre JA, Bencic I, Borgeat A, Cama A, Condrón C, Eintrei C, Eroles P, Gupta A, Hales TG, Ionescu D, Johnson M, Kabata P, Kirac I, Ma D, Mokini Z, Guerrero Orriach JL, Retsky M, Sandrucci S, Siekmann W, Stefančić L, Votta-Vellis G, Connolly C, Buggy D: How anesthetic, analgesic and other non-surgical techniques during cancer surgery might affect postoperative oncologic outcomes: A summary of current state of evidence. *Cancers (Basel)* 2019; 11:E592
2. Pöpping DM, Elia N, Van Aken HK, Marret E, Schug SA, Kranke P, Wenk M, Tramèr MR: Impact of epidural analgesia on mortality and morbidity after surgery: Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Surg* 2014; 259:1056-67
3. Falk W, Magnuson A, Eintrei C, Henningsson R, Myrelid P, Matthiessen P, Gupta A: Comparison between epidural and intravenous analgesia effects on disease-free survival after colorectal cancer surgery: A randomised multi centre controlled trial. *Br J Anaesth* 2021; 127:65-74
4. Myles PS, Peyton P, Silbert B, Hunt J, Rigg JR, Sessler DI; ANZCA Trials Group Investigators: Perioperative epidural analgesia for major abdominal surgery for cancer and recurrence-free survival: Randomised trial. *BMJ* 2011; 342:d1491
5. Hasselager RP, Hallas Jesper, Gögenur Ismail. Epidural Analgesia and Recurrence after Colorectal Cancer Surgery: A Danish Retrospective Registry-based Cohort Study. *Anesthesiology*. 2022-03-01;136(3):459-471.

This Chinese commentary is provided by the editorial board members of the Chinese local edition of *Anesthesiology* and is not a translation of all or part of *Anesthesiology* original content, and has not been peer-reviewed.

本中文评论由《麻醉学》中文版编委会成员提供，并非全部或部分是《麻醉学》原文的翻译，未经同行评审。

ANESTHESIOLOGY

高氧和抗氧化剂对非心脏手术患者心肌损伤的作用： 一项 2×2 析因、盲法、随机临床试验

Hyperoxia and Antioxidants for Myocardial Injury in Noncardiac Surgery: A 2×2 Factorial, Blinded, Randomized Clinical Trial

Cecilie Holse, Eske K. Aasvang, Morten Vester-Andersen, Lars S. Rasmussen, Jørn Wetterslev, Robin Christensen, Lars N. Jorgensen, Sofie S. Pedersen, Frederik C. Loft, Hannibal Troensegaard, Marie-Louise Mørkenborg, Zara R. Stisen, Kim Rünitz, Jonas P. Eiberg, Anna K. Hansted, Christian S. Meyhoff

翻译：河南省人民医院麻醉与围术期医学科 茆恩强；审校：山东中医药大学附属医院麻醉科 伊晓倩

摘要

背景：

高氧和氧化应激可能与心肌损伤风险的增加有关。本文中作者提出假设：与吸入氧浓度为 0.30 相比，围术期吸入氧浓度为 0.80 时会增加手术后 3 天内的心肌损伤程度；而与安慰剂相比，抗氧化剂会降低心肌损伤程度。

方法：

一项采用 2×2 析因、盲法、随机多中心试验纳入了 45 岁以上有心血管风险因素并接受过重大非心脏手术的患者。析因分析随机将患者分配到两种氧干预组，时间从插管时到术后 2 小时，此外，将患者随机分为两组进行抗氧化剂干预或安慰剂干预。抗氧化剂为 3 g IV 维生素 C 和 100 mg/kg N-乙酰半胱氨酸。主要结果为通过计算术后 3 天内高敏肌钙蛋白曲线下的面积，评估心肌损伤的程度。

结果：

作者在 2018 年 4 月 -2020 年 1 月随机选择 600 例

参与者，分析了其中 576 例患者的主要结果。不同组的基线和术中特征没有差异。80% 氧气组的主要结果为 35 ng·d/L (19-58)；30% 氧气组的主要结果为 35 ng·d/L (17-56)；抗氧化剂组的主要结果为 ng·d/L (19-54)；安慰剂组的主要结果为 33 ng·d/L (18-57)。各氧气组之间的中位数差异为 1.5 ng·d/L (95% 置信区间 [confidence interval, CI], -2.5-5.3; $P=0.202$)。各抗氧化剂组之间的差异为 -0.5 ng·d/L (95% CI, -4.5-3.0; $P=0.228$)。术后 30 天，576 例患者中有 9 例死亡 (1.6%；80% 和 30% 氧气组全因死亡率比值比为 2.01 [95% CI, 0.50-8.1], $P=0.329$ ；抗氧化剂组和安慰剂组的全因死亡率比值比为 0.79 [95% CI, 0.214-2.99], $P=0.732$ 。)

结论：

围术期干预采用高浓度吸氧或抗氧化剂干预治疗并未改变手术后 3 天内的心肌损伤程度，表明在大型非心脏手术中使用 80% 浓度氧气安全，但使用维生素 C 和 N-乙酰半胱氨酸对心血管治疗无益。

(ANESTHESIOLOGY 2022; 136:408-19)

点评

高氧和抗氧化剂——防治非心脏手术后心肌损伤的新视角？

山东中医药大学附属医院麻醉科 苏帆

非心脏手术后心肌损伤（myocardial injury after noncardiac surgery, MINS）是指非心脏手术期间或术后 30 天内发生的、因缺血导致与预后相关的心肌损伤，包括心肌梗死和缺血性心肌损伤。MINS 是一种严重的术后并发症，是患者非心脏手术后 30 天内死亡的常见原因^[1]。因此，有必要对围术期心血管并发症高危患者进行非心脏手术后心肌损伤的监测。目前，MINS 是通过术后心肌肌钙蛋白浓度超过分析参考上限 99% 来定义的，将其归因于假定的缺血机制，伴或不伴缺血症状或体征^[2]。

手术应激反应可使儿茶酚胺、皮质醇和炎症因子的释放增加，可能导致细胞损伤和心血管事件。目前尚未有临床试验证实抗氧化剂可能通过降低氧化应激以改善心肌损伤。在 MINS 的风险因素中，高流量吸氧的影响也存在争议^[3,4]。

在一项 2×2 析因、盲法、随机多中心试验中^[5]，Cecilie Holse 等人纳入了 576 例 45 岁以上、有心血管风险因素、在全身麻醉状态下接受手术的患者，将他们随机分配成以下四组：80% 氧气 + 抗氧化剂组；80% 氧气 + 安慰剂组；30% 氧气 + 抗氧化剂组；30% 氧气 + 安慰剂组。抗氧化剂为静脉注射 3 g 维生素 C 和 100 mg/kg N-乙酰半胱氨酸。主要结果是通过术后前 3 天高敏肌钙蛋白曲线下面积来评估心肌损伤程度。次要结果包括 30 天内全因死亡率、非致命性心肌梗死、30 天内的非致命性严重不良事件。该研究发现，80% 和 30% 氧气组的心肌损伤程度无显著差异（肌钙蛋白中位数为 35 ng·d/L [19-58] vs. 35 ng·d/L [17-56]； $P=0.202$ ）。抗氧化剂组和安慰剂组之间的差异同样没有统计学意义（35 ng·d/L [19-54] vs. 33 ng·d/L [18-57]， $P=0.228$ ）。80% 和 30% 氧气组的全因死亡率比值为 2.01（95% 置信区间 [confidence interval, CI], 0.50-8.1， $P=0.329$ ）；抗氧化剂组和安慰剂组的全因死亡率比值为（0.79 [95% CI, 0.214-2.99]， $P=0.732$ ）。在非致命性心肌梗死和非致命性严重不良事件方面无统计学差异。此外，该研究运用合理的统计学分析，对试验过程中的不良事件进行了全面描述，最常见的严重不良事件类型是再次手术，发生率为 10%；两组中 11% 的患者被诊断为手术部位感染，手术部位感染没有差异；抗氧化剂组患者未发生急性肾损伤，但安慰剂组有 3 例患者发生急性肾损伤；抗氧化剂组和安慰剂组分别有 9.0% 和 5.4% 的患者需要术中输注红细胞；服用抗氧化剂或安慰剂的患者中有 3.7% 和 2.4% 发生大出血。

Cecilie Holse 等人的研究结果表明，围术期高浓度吸氧和抗氧化剂干预并没有改变心肌损伤的程度；维生素 C 和 N-乙酰半胱氨酸在 80% 的氧气条件下是安全的，但不会对心血管系统产生任何益处。这一结论对我们的临床决策具有一定的指导意义，也为进一步的研究提供了新思路。

参考文献

1. P J Devereaux, Bruce M Bickard, Alben Sigamani, et al. Association of Postoperative High-Sensitivity Troponin Levels With Myocardial Injury and 30-Day Mortality Among Patients Undergoing Noncardiac Surgery. JAMA 2017; 317:1642–1651.
2. Kurt Ruetzler, Nathaniel R. Smilowitz, Jeffrey S. Berger, et al. Diagnosis and Management of Patients With Myocardial Injury After Noncardiac Surgery. Circulation 2021;144:e287–e305.
3. Meyhoff CS, Wetterslev J, Jorgensen LN, et al. Effect of high perioperative oxygen fraction on surgical site infection and pulmonary complications after abdominal surgery: The PROXI randomized clinical trial. JAMA 2009; 302:1543–1550.
4. Staehr-Rye AK, Meyhoff CS, Scheffenbichler FT, Vidal Melo MF, Gätke MR, Walsh JL, Ladha KS, Grabitz SD, Nikolov MI, Kurth T, Rasmussen LS, Eikermann M: High intraoperative inspiratory oxygen fraction and risk of major respiratory complications. Br J Anaesth 2017; 119:140–149.
5. Cecilie Holse, Eske K. Aasvang, Morten Vester-Andersen, et al. Hyperoxia and Antioxidants for Myocardial Injury in Noncardiac Surgery: A 2 × 2 Factorial, Blinded, Randomized Clinical Trial. Anesthesiology 2022; 136:408–419.

This Chinese commentary is provided by the editorial board members of the Chinese local edition of Anesthesiology and is not a translation of all or part of Anesthesiology original content, and has not been peer-reviewed.

本中文评论由《麻醉学》中文版编委会成员提供，并非全部或部分是《麻醉学》原文的翻译，未经同行评审。

ANESTHESIOLOGY

脂质体布比卡因与标准布比卡因联合地塞米松用于肌间沟臂丛神经阻滞的比较：一项非劣效性试验

Interscalene Brachial Plexus Block with Liposomal Bupivacaine *versus* Standard Bupivacaine with Perineural Dexamethasone: A Noninferiority Trial

David H. Kim, Jiabin Liu, Jonathan C. Beathe, Yi Lin, Douglas S. Wetmore, Sang J. Kim, Stephen C. Haskins, Sean Garvin, Joseph A. Oxendine, Michael C. Ho, Answorth A. Allen, Marko Popovic, Ejero Gbaje, Christopher L. Wu, Stavros G. Memtsoudis

翻译：重庆医科大学附属第一医院麻醉科 任力；审校：温州医科大学附属第二医院麻醉科 王倩

摘要

背景：

肌间沟神经阻滞能够为肩部手术提供镇痛作用。为了延长阻滞时间、提供足够的镇痛效果、并尽可能减少使用阿片类药物，目前推荐使用佐剂，如地塞米松和脂质体布比卡因。本项随机、双盲、非劣效性临床试验提出假设，应用脂质体布比卡因在术后 72 小时内疼痛平均评分不低于标准布比卡因联合地塞米松。

方法：

共 112 例拟行日间肩部手术的患者被随机分为两组。脂质体布比卡因组的患者给予提前预混好的 15 mL 含有 10 mL、133 mg 脂质体布比卡因和 5 mL、0.5% 标准布比卡因混合液（ $n=55$ ），而标准布比卡因联合地塞米松组给予 15 mL、0.5% 标准布比卡因和 4 mg 地塞米松混合液（ $n=56$ ）。主要结果是术后 72 小时内静息状态下数字疼痛评分法分数的平均值。两组的均数差是以 1.3 为非劣效值进行比较的。次要结果是镇痛持续时间、运动和感觉阻滞消退时间、阿片类药物消耗量、术后 1-4 天和第 7 天静息和运动时的数字疼痛评分、患者满意度、

麻醉后恢复室转出时间以及不良反应。

结果：

脂质体布比卡因组在术后 72 小时内数字疼痛评分的平均分值并不低于标准布比卡因联合地塞米松组（均数 [标准差]，2.4 [1.9] *vs.* 3.4 [1.9]；均数差 95% 置信区间 [confidence interval, CI]，-1.1 [-1.8, -0.4]；非劣效性， $P < 0.001$ ）。两组镇痛持续时间无明显差异（26 [20, 42] 小时 *vs.* 27 [20, 39] 小时； $P=0.851$ ）。两组间运动和感觉阻滞消退时间相似：分别为（27 [21, 48] 小时 *vs.* 27 [19, 40] 小时， $P=0.436$ 和 27 [21, 44] 小时 *vs.* 31 [20, 42] 小时， $P=0.862$ ）。阿片类药物消耗量、麻醉后恢复室转出时间以及不良反应亦无差异。

结论：

脂质体布比卡因与标准布比卡因联合地塞米松用于肌间沟神经阻滞镇痛效果相当。本试验结果提示，对于肩部手术术后镇痛，标准布比卡因联合地塞米松和脂质体布比卡因两种方案类似，在实践中可以相互替换。

(ANESTHESIOLOGY 2022; 136:434-47)

ANESTHESIOLOGY

脂质体布比卡因用于肌间沟阻滞 after 膈肌功能的评估：一项随机对照试验

Evaluation of Diaphragmatic Function after Interscalene Block with Liposomal Bupivacaine: A Randomized Controlled Trial

Aaron A. Berg, James M. Flaherty, Jason M. Habeck, Alicia K. Harrison, Jonathan P. Braman, Alexander M. Kaizer, Jacob L. Hutchins

翻译：温州医科大学附属第二医院麻醉科 王倩；审校：重庆医科大学附属第一医院麻醉科 任力

摘要

背景：

肌间沟阻滞可在肩部手术时发挥镇痛作用，但也可引起膈神经麻痹。脂质体布比卡因具有潜在长效镇痛功能，已被批准用于肌间沟阻滞。然而，尚未评估脂质体布比卡因对膈神经的影响。我们推测与单独使用标准布比卡因相比，使用标准布比卡因联合脂质体布比卡因进行肌间沟阻滞的患者在阻滞 after 24 小时膈肌运动幅度降低。

方法：

本研究是一项对成年患者进行的双盲研究。26 例患者随机分成两组：接受 20 mL 的 0.5% 标准布比卡因行肌间沟阻滞（标准布比卡因组）或 10 mL 的 0.5% 标准布比卡因联合 10 mL 脂质体布比卡因肌间沟阻滞（脂质体布比卡因组），共纳入 22 例患者。在阻滞前、麻醉后转入护理室及阻滞 after 24 小时分别检测患者的膈肌运动幅度（超声观察）以及肺活量。主要结果是叹气时膈肌运动幅度。未观察到不良事件。

结果：

在阻滞 after 24 小时，脂质体布比卡因组在膈肌运动幅度的中位数百分比 [25th, 75th] 比标准布比卡因组变化更大，分别为 -24% [-30, -9] vs. 9% [-8, 26]，位置差异为 32（95% 置信区间 [confident interval, CI], 12-52 $P=0.007$ ）。脂质体布比卡因组中有 5 例患者在 24 小时膈肌运动幅度降低超过 25%，而在标准布比卡因组中则为 0。脂质体布比卡因组患者在 24 小时的第 1 秒用力呼气量和用力肺活量相较于标准布比卡因组也明显降低（中位数分别降低 22% vs. 2%， $P=0.006$ 和 19% vs. 1%， $P=0.049$ ）。

结论：

在肌间沟阻滞中，与单独使用标准布比卡因相比，使用标准布比卡因联合脂质体布比卡因可显著降低阻滞 after 24 小时的膈肌运动幅度和肺功能，但该膈肌运动的降低幅度仍在正常膈肌活动范围内。

(ANESTHESIOLOGY 2022; 136:531-41)

ANESTHESIOLOGY

妊娠与硬膜外镇痛分娩对胃排空的影响：一项前瞻性对照研究

Pregnancy and Labor Epidural Effects on Gastric Emptying: A Prospective Comparative Study

Lionel Bouvet, Thomas Schulz, Federica Piana, François-Pierrick Desgranges, Dominique Chassard

翻译：山东中医药大学附属医院麻醉科 伊晓倩；审校：陆军军医大学附属新桥医院麻醉科 白福海

摘要

背景：

由于目前缺乏分娩时胃排空固体食物的可靠数据，使得各指南对产妇禁食固体食物的时间尚未达成一致。本前瞻性对照研究旨在验证假设，即接受硬膜外镇痛和未接受分娩镇痛的产妇在摄入轻食时，其胃排空分数比非孕产妇及孕妇的胃排空分数低。

方法：

本研究纳入非妊娠妇女、足月孕妇、非硬膜外镇痛产妇和硬膜外镇痛产妇共四组受试者，每组 10 例。在进行第一次超声检查以确保空腹后，每例受试者在 5 分钟内摄入轻食（125 g 酸奶；120 kcal）。在摄入结束后 15 分钟、60 分钟、90 分钟和 120 分钟时进行胃窦横截面积的超声测量。90 分钟时胃排空分数为 $([\text{胃窦面积 } 90 \text{ 分钟} / \text{胃窦面积 } 15 \text{ 分钟}] - 1) \times 100$ 。此外，研究者

还测定了胃半排空时间。硬膜外镇痛组产妇在硬膜外镇痛实施后 1 小时内摄入该试验餐。

结果：

非妊娠妇女、孕妇、非硬膜外镇痛产妇和硬膜外镇痛产妇的 90 分钟时胃排空中位数（四分位距）分别为 52%（46-61）、45%（31-56）、7%（5-10）以及 31%（17-39）（ $P < 0.0001$ ）。硬膜外镇痛组产妇的 90 分钟时胃排空分数显著低于非妊娠组和足月孕妇组。此外，非硬膜外镇痛产妇组的 90 分钟时胃排空分数显著低于硬膜外镇痛产妇组。

结论：

产妇摄入轻食后胃排空出现延迟，硬膜外分娩镇痛似乎没有延缓胃排空反而有利于胃排空。这对是否允许分娩前摄入轻食，具有参考意义。

(ANESTHESIOLOGY 2022; 136:542-50)

ANESTHESIOLOGY

硬脊膜穿破法与标准硬膜外技术用于肥胖产妇分娩镇痛质量的比较：一项双盲随机对照研究

Quality of Labor Analgesia with Dural Puncture Epidural *versus* Standard Epidural Technique in Obese Parturients: A Double-blind Randomized Controlled Study

Hon Sen Tan, Sydney E. Reed, Jennifer E. Mehdiratta, Olga I. Diomedes, Riley Landreth, Luke A. Gatta, Daniel Weikel, Ashraf S. Habib

翻译：解放军总医院第一医学中心麻醉科 郭永馨；审校：解放军总医院第一医学中心麻醉科 刘艳红

摘要

背景：

硬脊膜穿破技术有助于明确中线定位，并可增加硬膜外药物的鞘内扩散，进而可能改善镇痛质量。这对于有更高阻滞失败风险的肥胖产妇可能有利。本研究假设，与标准的硬膜外技术相比，硬脊膜穿破技术可以改善肥胖产妇的分娩镇痛质量。

方法：

将身体质量指数大于等于 $35 \text{ kg}\cdot\text{m}^{-2}$ 、宫颈扩张达到 2 cm-7 cm、疼痛评分大于 4 分（0 分表示无痛，10 分表示疼痛最严重）的足月产妇随机分配至硬脊膜穿破组（使用 25 G Whitacre 针）或标准硬膜外技术组。镇痛的初始计量为 15 mL 的 0.1% 罗哌卡因和 $2 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 芬太尼，随后采用程序化间歇性推注（每 45 分钟给药 6 mL）和患者自控硬膜外镇痛。用盲法进行产妇分组和数据收集，研究人员在初始给药后 30 分钟内每 3 分钟收集一次数据，而后每隔 2 小时收集一次，直至分娩完

成。主要结果包括（1）不对称阻滞，（2）硬膜外加药，（3）导管调整，（4）导管重置，（5）转为剖宫产时局部麻醉失败。次要结果包括：不超过 1 分钟的疼痛评分、30 分钟的感觉阻滞平面、运动阻滞、最大疼痛评分、患者自控硬膜外镇痛的使用、硬膜外药物使用量、第二产程时间、分娩方式、胎儿心音变化、阿普加评分、产妇不良事件以及镇痛满意度评分。

结果：

在 141 例随机选择的产妇中，每组有 66 例被纳入分析。硬脊膜穿破组和标准硬膜外技术组在主要综合结果（34/66, 52% vs. 32/66, 49%；比值比，1.1 [0.5-2.4]； $P=0.766$ ）、单个结果以及次要结果方面，均无统计学或临床意义上的差异。

结论：

本研究中两种技术的分娩镇痛质量无明显差异，因此不支持在肥胖产妇中使用标准硬脊膜穿破技术。

(ANESTHESIOLOGY 2022; 136:678-87)

ANESTHESIOLOGY

自我报告的种族 / 民族与术中隐匿性低氧血症：一项回顾性队列研究

Self-reported Race/Ethnicity and Intraoperative Occult Hypoxemia: A Retrospective Cohort Study

Garrett W Burnett, Blaine Stannard, David B Wax, Hung-Mo Lin, Chantal Pyram-Vincent, Samuel DeMaria, Matthew A Levin

翻译：重庆医科大学附属第一医院麻醉科 律峰；审校：山东省中医院麻醉科 徐迎雪

摘要

背景：

脉搏血氧测定在麻醉领域中的应用非常普遍，它是一种可靠、常用的无创测量动脉血氧饱和度的方法。关于皮肤色素沉着和种族 / 民族对脉搏血氧仪准确性的影响仍然受到关注。作者假设在接受麻醉的患者中，自我报告为非白色人种的患者隐匿性低氧血症的发生率更高（尽管脉搏血氧饱和度 [SpO₂] 大于 92%，但动脉血氧饱和度 [SaO₂] 低于 88%）。

方法：

针对研究纳入的 2008 年 1 月 -2019 年 12 月期间接受过麻醉和期间至少行一次动脉血气检测的患者，从数据库中提取他们的人口统计学和生理学数据，包括自我报告的种族 / 民族信息。将每例患者计算后的 SaO₂ 值与当时测量的 SpO₂ 值进行配对。在 SpO₂ 值为 92%–100% 的范围内，明确与白色人种相比，黑色人种、西班牙裔、亚洲人或其他种族 / 民族是否与隐匿性低氧血症有关。

结果：

我们共分析了 46,253 例患者中的 151,070 对 SaO₂-SpO₂ 数据（白色人种 70,722 对；黑色人种 16,011 对；西班牙裔 21,223 对；亚洲人 8,121 对；其他种族 / 民族 34,993 对）。与白色人种（791/70,722 [1.1%]）的 SaO₂-SpO₂ 数据相比，黑色人种（339/16,011 [2.1%]）和西班牙裔（383/21,223 [1.8%]）隐匿性低氧血症的发生率显著升高（均满足 $P < 0.001$ ）。在多因素分析中，黑色人种（比值比，1.44，95% 置信区间 [confidence interval, CI]，1.11–1.87； $P = 0.006$ ）和西班牙裔（比值比，1.31 95% CI，1.03–1.68； $P = 0.031$ ）与隐匿性低氧血症相关。亚洲人和其他种族 / 民族与隐匿性低氧血症无关。

结论：

与自我报告为白色人种的患者相比，自我报告为黑色人种和西班牙裔的患者术中 SpO₂ 值在 92%–100% 范围内隐匿性低氧血症发生率更高。

(ANESTHESIOLOGY 2022; 136:688–96)

ANESTHESIOLOGY

氯胺酮的致幻效应与镇痛效应相互关联

Ketamine Psychedelic and Antinociceptive Effects Are Connected

Erik Olofsen, Jasper Kamp, Thomas K. Henthorn, Monique van Velzen, Marieke Niesters, Elise Sarton, Albert Dahan

翻译：温州医科大学附属第二医院麻醉科 袁开明；审校：陆军军医大学第二附属医院麻醉科 易婷婷

摘要

目的：

氯胺酮具有较强的镇痛效应，但也具有致幻效应。据推测，这两种效应相互关联，其中，镇痛效应可能源自氯胺酮的分离麻醉作用。本文中，作者对既往报道的数据进行了事后分析，对氯胺酮所产生的镇痛效应和幻觉症状的药效学特点进行量化分析。该研究假设，氯胺酮所产生的这两种效应的药效学（如浓度-效应关系、效应起效时间及失效时间）并无不同。

方法：

17 例健康男性志愿者接受了递增剂量 S- 氯胺酮和外消旋氯胺酮输注。在输注前后以及输注过程中，对志愿者外部感知变化和疼痛阈值进行测量。该研究用群体药代动力学-药效学对 S- 氯胺酮、R- 氯胺酮以及 S- 氯胺酮和 R- 去甲氯胺酮的血浆浓度进行分析。

结果：

若不考虑药物的给药形式（即 S- 氯胺酮或外消旋氯胺酮），S- 氯胺酮的药效学在镇痛效应和外部感知这两个研究终点无差异，药效参数（中位数 95% 置信区间 [confidence interval, CI]；结果为： C_{50} 为 0.51 [0.38-0.66] nmol/mL；血液-效应部位平衡半衰期为 8.3 [5.1-13.0] min）。使用 R- 氯胺酮对上述两个研究终点无影响，使用 S- 去甲氯胺酮对这两个研究终点有轻微拮抗作用。

结论：

作者得出结论，上述数据支持氯胺酮的镇痛效应与分离麻醉相互关联。鉴于该研究涉及疼痛模型、分离麻醉作用的测量以及氯胺酮和去甲氯胺酮组合建模等复杂因素，作者认为，需要进一步的研究来检测产生不同氯胺酮效应的大脑区域之间的功能连接。

(ANESTHESIOLOGY 2022; 136:792-801)

ANESTHESIOLOGY

意外发现：需要天时地利

Serendipity: Being in the Right Place at the Right Time

Lawrence J. Saidman

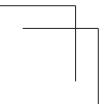
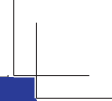
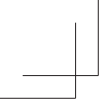
翻译：重庆医科大学附属第一医院麻醉科 律峰；审校：山东省中医院麻醉科 徐迎雪

摘要

1964 年，加利福尼亚大学旧金山分校“发明”了一种等效性度量指标——吸入性麻醉药的最低肺泡有效浓度（minimum alveolar concentration, MAC），以防止对手术切皮的动作反应。MAC 的主要优点是可以在相似的麻醉深度下衡量比较各种吸入性麻醉药的药理作用。因此，如果麻醉药“A”对血流动力学的影响（低

血压、心输出量减少）大于麻醉药“B”，那么麻醉医师可能会在心肌功能不全的患者中使用麻醉药“A”。吸入性麻醉药物较为罕见的副作用是，无论是否使用琥珀酰胆碱，部分患者都可能会出现恶性高热。恶性高热是在 1 例正在接受氟烷 MAC 监测的患者中发现的。Severinghaus 血气设备的应用，使人们能够首次监测到恶性高热伴发的代谢性和呼吸性酸血症。

(ANESTHESIOLOGY 2022; 136:823–6)



the
ANESTHESIOLOGY
annual **meeting**
American Society of Anesthesiologists®

NEW ORLEANS | OCTOBER 21-25, 2022

**Stay on top
of the latest
breakthroughs.**

Experience world-class
education by leading
experts.



Deborah J. Culley, MD
Journal Symposium:
Delirium



Andrew J. Davidson, MD, MBBS, FANZCA, FAHMS
Journal Symposium:
Delirium



Michael S. Avidan, MBBCh, FCASA
FAER Helrich Lecture:
The Central Important of Patient Centeredness in Perioperative Research



Daniel I. Sessler, MD
Outcomes Research Consortium



Evan D. Kharasch, MD, PhD
Celebration
of Research



Guy Weinberg, MD
John W. Severinghaus
Lecture: *Local Anesthetic Systemic Toxicity: A Path to Innovation and Discovery*

Choose from 20+
research-focused sessions,
including *Anesthesiology*®
journal activities.

- Celebration of Research
- Journal Symposium
- Best of Clinical Abstracts
- Best of Basic Abstracts
- Initial results of Major Clinical Trials
- Clinical Trials in Anesthesiology: New Findings, New Understanding
- Big Data Studies: How to Design, Conduct, and Read Them

Explore the research
track and register
now: [asahq.org/
ANES22Research](https://asahq.org/ANES22Research)

主办: ANESTHESIOLOGY 中文版



ANESTHESIOLOGY

CHINESE EDITION

线上读书会

震撼来袭

Anesthesiology 中文版全新推出线上交流学习新平台——线上读书会。Anesthesiology 中文版线上读书会将以全球排名前三的顶级麻醉医学杂志 Anesthesiology 刊登的权威学术进展为基础，为麻醉医生提供更便捷和更前沿的学术进展解读，从而打造麻醉领域专科医生学科交流新渠道。

热点话题精选组合 结合 Anesthesiology 期刊内容及国际学术风向进行讲解、探讨

优秀讲者深度分享 特邀 Anesthesiology 编委会成员独家分享

全新形式便捷参与 采用微信群组进行组织管理，语音+图文多群同步直播

关注官方联络账号 及时获取线上读书会最新话题进展



ANESTHESIOLOGY 中国联络官
(微信号 Anesthesiology_china)

添加时请备注 姓名+城市+医院

Anesthesiology 最新 SCI 影响因子为 7.892

美国麻醉医师协会 (ASA) 官方出版物



丙泊酚乳状注射液简短说明书

(最新说明书核准日期:2020.09.11)

【商品名】得普利麻®/Diprivan®

【通用名】丙泊酚乳状注射液

【规格】50ml:500mg, 50ml:1g

【适应症】

50ml:500mg :适用于诱导和维持全身麻醉的短效静脉麻醉剂,也可以用于重症监护成年病人接受机械通气时的镇静,也可用于外科手术及诊断时的清醒镇静。

50ml:1g:适用于诱导和维持全身麻醉的短效静脉麻醉剂,也可以用于重症监护病人接受机械通气时的镇静。

【用法用量】

使用本品通常需要补充镇痛药。

本品辅助用于脊髓和硬膜外麻醉,并与常用的术前用药、神经肌肉阻断剂,吸入麻醉药和镇痛药配合使用,尚未遇到药物配伍禁忌。使用本品作为全身麻醉以辅助区域麻醉技术,所需剂量较低。

本品也可通过 'Diprifusor' 靶控输注(TCI)系统输注,关于通过 'Diprifusor' 靶控输注(TCI)系统输注 '得普利麻' 的使用指导,见“在成人中用 'Diprifusor' TCI系统靶控输注”部分,其中包括 'Diprifusor' TCI系统软件。此用法仅用于成年人的麻醉诱导及维持。'Diprifusor' TCI系统不建议用于重症监护病人或清醒镇静或儿童。详细情况请参考完整说明书。

【不良反应】

以本品进行麻醉诱导通常是平稳的,极少出现兴奋。最常报告的不良反应为麻醉剂药理学可预期的不良作用,如低血压。考虑到麻醉的特性以及患者在接受重症监护,故所报告的与麻醉及重症监护相关的不良事件可能会与所进行的操作或患者的身体状况相关。详细情况请参考完整说明书。

【禁忌】

50ml:500mg:已知对本品或本品中任何成份过敏的病人禁用。本品禁用于因哮喘或会厌炎接受重症监护的各种年龄儿童的镇静(参见【用法用量】及【注意事项】部分)。

50ml:1g:已知对1%或2%丙泊酚乳状注射液或本品中任何成份过敏的病人禁用。本品禁用于重症监护和16岁和16岁以下儿童患者接受机械通气时的镇静。丙泊酚乳状注射液含大豆油,对花生或大豆过敏的病人不应使用本品。

【注意事项】

丙泊酚乳状注射液应该由受过训练的麻醉医师或重症监护病房医生给药。用药期间病人应始终处于监护之中,备有保持呼吸道畅通,人工通气,供氧和其他复苏的设备。

丙泊酚乳状注射液不应由外科医师或诊断性手术医师给药。

与其他镇静剂一样,当在手术过程中以本品用于镇静时,患者可能出现非自主性运动。在进行需要固定的手术操作中,这样的运动可能会对手术部位造成伤害。

详细情况请参考完整说明书。

【药品上市许可持有人】

名称:Aspen Pharma Trading Limited

地址:3016 Lake Drive, Citywest Business Campus, Dublin 24, Ireland (爱尔兰)

【生产企业】

名称:Corden Pharma S.P.A.

地址:Viale dell'Industria 3, 20867 Caponago, Italy (意大利)

【批准文号】

50ml:500mg,进口药品注册证号:H20171275

50ml:1g,进口药品注册证号:H20171273

【广告审批号】

京药广审(文)第250420-01093号 有效期至2025年04月20日





宜昌人福药业
YICHANG HUMANWELL



锐马[®]
注射用苯磺酸瑞马唑仑
Remimazolam Desulfate for Injection

1.1类新药
全球同步

镇静新锐 安全可控

理想镇静的优选用药

锐马[®]经组织酯酶代谢的短效镇静催眠药

精准高效

超短效的GABA_A受体激动剂;
经组织酯酶代谢,肝肾无负担,且代谢产物无活性
起效快,代谢迅速,患者恢复质量高。

安全可控

剂量相关半衰期不受输注时间的影响,可被氟马
西尼拮抗;
药代动力学呈线性相关,清除与体重无关;呼吸抑
制、低血压等不良反应发生率显著低于丙泊酚。

全球同步

目前,全球共有八个国家和地区参与苯磺酸瑞马
唑仑的研发。作为全球主流之选,其安全性和有
效性等得到国际一致认可。

苯磺酸瑞马唑仑已进入
《国家医保目录(2021年)》