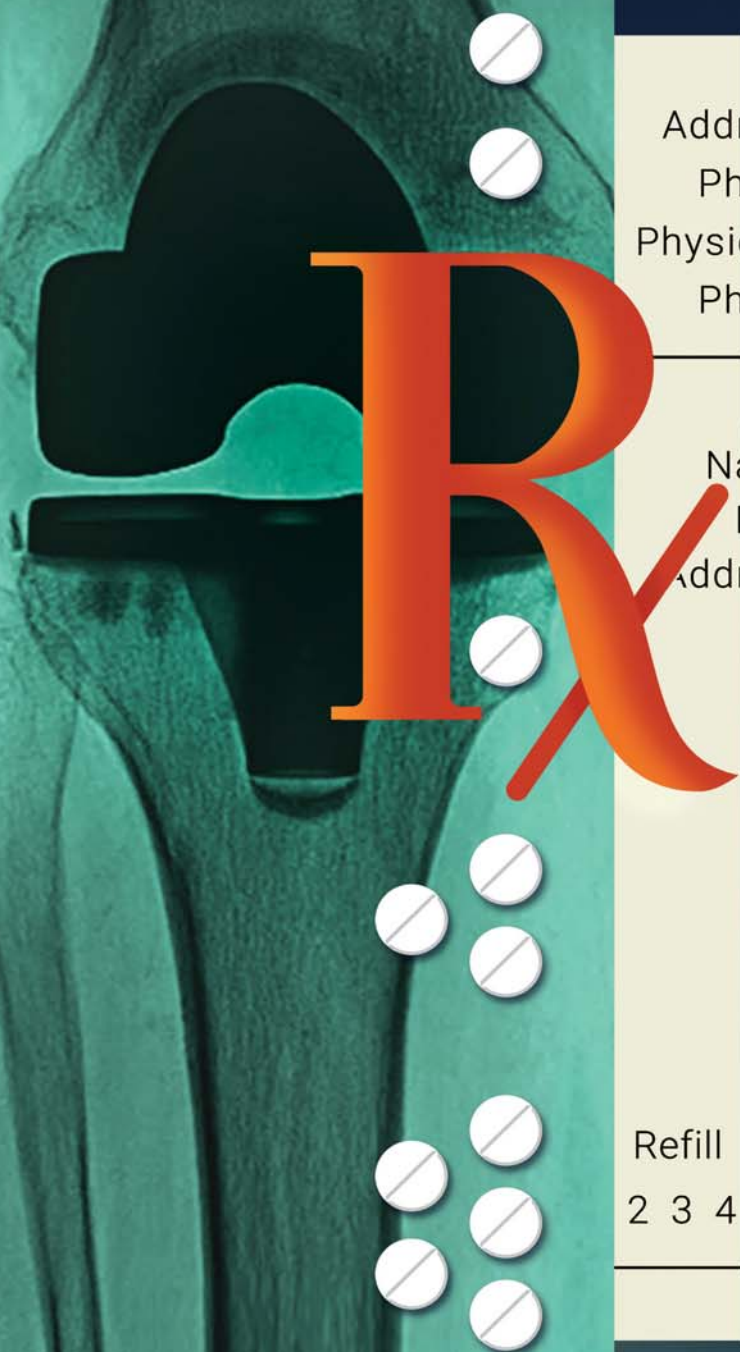


ANESTHESIOLOGY

中文版

2022 年第 3 期
总第 7 期

Trusted Evidence: Discovery to Practice®



剖宫产术后加速康复研究中核心指标相关的
专家共识：一项 Delphi 研究

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

广州爱施健贸易咨询有限公司
宜昌人福药业

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
Loretta Pickett, Assistant Managing Editor
Gabrielle McDonald, Digital Communications Specialist
Jennifer Workman, Peer Review Supervisor
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

Aaron Johnson, Publisher
Cheryl Stringfellow, Senior Journal Production Editor
Laura Mitchell, Journal Production Editor
Lori Querry, Journal Production Associate
Angie Clements, 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
Laszlo Vutskits, M.D., Ph.D., Geneva, Switzerland

EDITORS

Brian T. Bateman, M.D., Stanford, 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
Kristin Schreiber, M.D., Ph.D., Boston, Massachusetts
Jamie W. Sleigh, M.D., Hamilton, New Zealand

STATISTICAL EDITOR

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

CREATIVE AND MULTIMEDIA EDITOR

James P. Rathmell, M.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
Sorin J. Brull, M.D., Jacksonville, Florida
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
Ana Fernandez-Bustamante, M.D., Ph.D., Aurora, Colorado
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
Karim Ladha, M.D., M.Sc., Toronto, Canada
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
Philipp Lirk, M.D., Ph.D., Boston, Massachusetts
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
Alexander Proekt, M.D., Ph.D., Philadelphia, Pennsylvania
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

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.

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
BobbieJean Sweitzer, M.D., Fairfax, Virginia
Marcos F. Vidal Melo, M.D., Ph.D., New York, New York
Suellen Walker, Ph.D., London, United Kingdom
Jonathan P. Wanderer, M.D., M.Phil., Nashville, Tennessee
Duminda N. Wijeyesundera, 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., Montpelier, 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

目 录

论著

围术期医学

剖宫产术后加速康复研究中核心指标相关的专家共识：一项 Delphi 研究..... 1

Expert Consensus Regarding Core Outcomes for Enhanced Recovery after Cesarean Delivery Studies: A Delphi Study. ANESTHESIOLOGY 2022; 137:201-11

章扬 译 吴云 审 陈世彪 点评

点评 剖宫产手术术后快速康复专家共识

小儿外科全身麻醉患者大脑功能连接受限的动力学研究..... 13

Constrained Functional Connectivity Dynamics in Pediatric Surgical Patients Undergoing General Anesthesia. ANESTHESIOLOGY 2022; 137:28-40

林云 译 曹惠鹏 审 陆智杰 点评

点评 儿科全身麻醉患者脑电动态功能连接的探索性研究

临床实践中的神经肌肉定量监测：专业实践变革倡议 27

Quantitative Neuromuscular Monitoring in Clinical Practice: A Professional Practice Change Initiative. ANESTHESIOLOGY 2022; 136:901-15

王贝 陶坤明 译 缪雪蓉 审 张铁铮 点评

点评 肌力监测对预防肌松药残留作用的意义

经鼻高流量氧疗结合上体抬高对术后睡眠 - 呼吸障碍的影响：一项随机交叉试验 43

Combination Therapy of High-flow Nasal Cannula and Upper-body Elevation for Postoperative Sleep-disordered Breathing: Randomized Crossover Trial. ANESTHESIOLOGY 2022; 137:15-27

吴云 译 陶坤明 审 张野 点评

点评 经鼻高流量氧疗——术后气道管理的替代策略

综述

有关苏醒期奖赏回路的历史性证据和现代证据 56

Historical and Modern Evidence for the Role of Reward Circuitry in Emergence. ANESTHESIOLOGY 2022; 136:997-1014

曹惠鹏 译 林云 审 罗艳 点评

点评 脑内奖赏回路在麻醉苏醒中的作用及机制

摘要

围术期医学

全膝关节置换术围术期外科医生开具阿片类药物用量和患者术后中长期用量的横断面分析 ... 75

Surgeon Variation in Perioperative Opioid Prescribing and Medium- or Long-term Opioid Utilization after Total Knee Arthroplasty: A Cross-sectional Analysis. ANESTHESIOLOGY 2022; 137:151–62

翁梅琳 译 王子涵 审 缪长虹 点评

点评 围术期阿片类药物的应用——一把双刃剑

新测序技术时代中无麻醉不良事件患者疑似发生恶性高热的转诊指征 77

Referral Indications for Malignant Hyperthermia Susceptibility Diagnostics in Patients without Adverse Anesthetic Events in the Era of Next-generation Sequencing. ANESTHESIOLOGY 2022; 136:940–53

王婷婷 译 闵佳 审

胺碘酮联合或不联合 *N*-乙酰半胱氨酸对胸外科术后心房颤动的预防作用：一项双盲、随机对照试验 78

Amiodarone with or without *N*-Acetylcysteine for the Prevention of Atrial Fibrillation after Thoracic Surgery: A Double-blind, Randomized Trial. ANESTHESIOLOGY 2022; 136:916–26

王子涵 译 张浩 审

基于机器学习指导术前血型鉴定和抗体筛查的个体化手术输血风险预测 79

Personalized Surgical Transfusion Risk Prediction Using Machine Learning to Guide Preoperative Type and Screen Orders. ANESTHESIOLOGY 2022; 137:55–66

李锐 译 郑晶晶 审

气相扩散不限制肺内挥发性麻醉剂的摄取率 80

Gas Phase Diffusion Does Not Limit Lung Volatile Anesthetic Uptake Rate Philip J. Peyton. ANESTHESIOLOGY 2022; 137:176–86

闵佳 译 王婷婷 审

全身麻醉术中的机械通气功率与术后呼吸衰竭的关系：一项多中心回顾性队列研究 81

Mechanical Power during General Anesthesia and Postoperative Respiratory Failure: A Multicenter Retrospective Cohort Study. ANESTHESIOLOGY 2022; 137:41–54

郑晶晶 译 王森森 审

疼痛医学

背景剂量输注与启动延迟计时自动推注用于足踝术后“连续”坐骨神经阻滞比较：一项随机临床试验 82

Basal Infusion *versus* Automated Boluses and a Delayed Start Timer for “Continuous” Sciatic Nerve Blocks after Ambulatory Foot and Ankle Surgery: A Randomized Clinical Trial. ANESTHESIOLOGY 2022; 136:970–82

王森森 译 李锐 审

重症监护医学

创伤患者旋转式血栓弹力检测仪测定紊乱所反映的凝血功能障碍：一项前瞻性、观察性、多中心研究 83

Coagulopathy Underlying Rotational Thromboelastometry Derangements in Trauma Patients: A Prospective Observational Multicenter Study. ANESTHESIOLOGY 2022; 137:232–42

张浩 译 翁梅琳 审

ANESTHESIOLOGY

剖宫产术后加速康复研究中核心指标相关的专家共识：一项 Delphi 研究

Expert Consensus Regarding Core Outcomes for Enhanced Recovery after Cesarean Delivery Studies: A Delphi Study

Pervez Sultan, Ron George, Carolyn F. Weiniger, K. El-Boghdadly, Perman Panday, Brendan Carvalho

翻译：南昌大学第一附属医院麻醉科 章扬；审校：安徽医科大学第二附属医院麻醉与围术期医学科 吴云

编辑视角

关于本话题的已知内容

- 剖宫产术后采取快速康复措施对产妇可能有益。
- 剖宫产术后进行快速康复相关研究的结果间差异显著。在评估和比较剖宫产术后进行快速康复的价值方面，缺乏达成共识的核心指标。

本文提出的新观点

- 本研究通过召集国际各个亚学科的专家，为剖宫产术后快速康复提供新的共识以及产妇核心指标集。
- 核心指标集可用于未来剖宫产术后快速康复的研究设计及其价值的评估和比较。

摘要

背景：

就剖宫产手术患者术后快速康复研究结果而言，不同研究结果之间差异显著。本研究旨在对剖宫产术后快速康复相关措施进行规范化，为剖宫产手术术后快速康复的后续研究提供新的基础。

方法：

一项采用三轮 Delphi 法（两轮电子问卷及第 3 轮讨论）涉及医生、护士、助产士及患者的国际专家共识

对剖宫产术后快速康复相关问题进行重点阐述。最初结果基于先前发表的 meta 分析。包括关键术语和首选计量单位定义等最终核心指标已达成共识。强推荐专家共识定义为达成 70% 或更高的一致性；弱推荐专家共识定义为达成 50%-69% 的一致性。共邀请 64 位专家参与，其中 32 位专家应邀参与本共识，之后分别有 32 位、31 位和 26 位专家分别完成了第 1 轮、第 2 轮和第 3 轮问卷调查及讨论。

结果：

最终核心指标由 98 项减少为 15 项。有 15 项强推荐专家共识（70% 以上专家同意），核心指标包括：住院时间、快速康复方案的实施、产妇发病率（再次住院或计划外咨询）、提供最佳镇痛（产妇满意度、镇痛依从性、阿片类药物用量或需求量以及恶心呕吐的发生率）、禁食时间、母乳喂养、术后早期活动及拔除导尿管的时间。产后康复评分量表也纳入了核心指标。需要进一步研究的指标包括成本节约和出院准备。

结论：

本研究阐释了剖宫产术后加速康复研究的核心指标专家共识，可为未来设计剖宫产术后加速康复研究提供参考。

(ANESTHESIOLOGY 2022; 137:201-11)

剖宫产术是全世界最常见的住院手术，优化产后恢复的临床研究工作一直都在推进^[1-4]。为了改善医院周转率、产妇康复质量、产妇体验及产妇满意度，越来越多的临床研究将注意力主要放在了剖宫产术术后的快速康复方面。包括产科麻醉和围产期医学协会、术后快速康复协会以及美国妇产科学院在内的各大学专业协会认可了使用剖宫产术后快速康复方案的有效性，上述协会最近制定并发布的众多指南和共识声明已对该方案的普及进行了充分地说明^[5-7]。虽然现有研究发现，采取剖宫产术后快速康复措施可减少住院时间、产妇阿片类药物用量、术后早期活动时间和导尿管拔除时间，但不会影响再入院率^[8,9]，目前就可用于临床医生和研究人员的剖宫产术后康复的最佳基本指标仍未达成共识。

最近一项对剖宫产术后快速康复的meta分析发现，不同研究之间关于剖宫产术后快速康复相关研究结果方面的异质性差异显著^[8]。尽管许多研究对剖宫产术后快速康复方案进行了探索，但由于各研究采用的指标不尽相同，因而难以对各个研究进行比较且研究结果的价值有限。由于缺乏剖宫产术后快速康复方案方面的临床专家共识，研究数据的解释和应用也受到了影响，进而导致剖宫产术后快速康复相关临床护理的研究进展与规范化速度减缓。由于剖宫产术后快速康复的相关研究指标的异质性导致其缺乏明确性，因而剖宫产术后快速康复措施的广泛应用受到了限制。剖宫产手术患者术后恢复质量的影响因素除了审计、质量改进和基准测试目的的规范化结果测量的临床益处之外，还需要对研究中使用的终点进行规范化，以便改进不同研究结果的比较和组合^[10]。Delphi法是一种成熟的方法，它可围绕某个主题的专家意见在专家组内达成共识。

本研究的目的是用Delphi法阐释剖宫产术后快速康复相关共识，探索规范化剖宫产术后快速康复的核心指标集，为剖宫产术后快速康复的进一步研究提供新的理论基础，并评估剖宫产术后快速康复计划的影响。

材料和方法

为了制定剖宫产术后快速康复核心指标集，我们进行了一项国际性共识研究。这项Delphi研究已于2020年11月13日在有效性试验的核心结果措施倡议数据库中进行了注册（<https://www.comet-initiative.org/Study/Details/1728>），并遵循核心指标集-发展和标准核心成果报告建议的设定标准^[11,12]。本研究获得了斯坦福大学

（加利福尼亚州，斯坦福，编号54128）机构审查委员会的豁免。Delphi过程涉及多轮迭代过程，包括生成列表、反馈和投票^[13-16]。修改后的Delphi法包括至少进行两轮电子问卷调查，以及在最后一轮进行专家讨论和通过^[15]。本研究遵循修改后的Delphi法（两轮电子问卷调查和专家线上讨论）。该研究由构思、设计和执行该研究的执行委员会（P.S.、C.F.W.、K.E.、R.G.、P.P.、B.C.）和术后快速康复外科专家小组共同开展。

范围

该项目的目标是就以下几个方面达成共识：①对剖宫产术后快速康复的核心指标在未来研究中的影响进行评估；②规范化核心指标中使用的术语定义，例如：住院时间（以小时为单位）的定义为从患者入院到出院或从分娩到出院的时间；③最佳测量时间（例如，术后阿片类药物用量的定义为：住院期间阿片类药物的用量[0小时-24小时、0小时-48小时或0小时-72小时]）；④评估选定指标的最佳单位，例如，使用视觉模拟评分量表或数字报告评分量表或Likert评分量表对产妇满意度进行评估。在本研究中，我们将术后快速康复方案定义为由多学科团队实施的一系列干预措施，措施包括在术前、术中和术后至少进行一次干预，其目的在于改善患者的康复体验和整体护理质量。因此，本研究中制定的核心指标集将适用于围产期（剖宫产术前、术中和术后）实施的所有干预措施。

通过文献检索确定剖宫产术后快速康复专家

使用先前发表的检索策略，我们对剖宫产术后快速康复的相关文章进行了检索^[8]。我们在2019年8月27日对四个数据库（PubMed、CINAHL、Web of Science和Embase）进行了文献检索，且在2020年6月19日和2020年10月7日进行重复检索，没有限制文献检索的时间，以便尽可能查找出有兴趣参与本Delphi研究的通讯作者发表的文章。补充数字内容文件1（<http://links.lww.com/ALN/C861>）中提供了检索策略。补充图1（<http://links.lww.com/ALN/C861>）提供了剖宫产术后快速康复的相关总结，补充数字内容文件2（<http://links.lww.com/ALN/C861>）中提供了所包含的参考文献列表。另外，除了科普建议、指南、共识声明、评论文章、社论和关于剖宫产术后快速康复实践之外，还包括实施研究作者定义的“快速恢复方案”并比较剖宫产术后恢复情况的研究以及关于剖宫产术后快速恢复的全国性调查。科学会议的已发表信件、论文和摘要也被排除在外。

专家筛选

为了提高剖宫产术后快速康复相关人员的参与度,我们召集了产科医生、母婴医学专家、麻醉科医生、助产士、护理人员和患者代表。我们还联系了剖宫产术后快速康复研究领域的专家,以及协助专业或协会撰写有关剖宫产术后快速康复指南或共识的专家。我们在先前发表的文献综述中对上述文献进行了评价^[8]。以这种方式筛选出的专家具有国际代表性,且具有世界各地的人口背景。此外,这种方法将确保在不同的文化和医疗保健环境中代表不同的围产期护理和剖宫产实践,并确保为大多数临床医生和研究人员制定最相关和可概括的核心指标集。

通过这种筛选流程,我们邀请了不同国家和地区(如北美洲[美国和加拿大]、英国、法国、塞尔维亚、非洲和中国)由产科医生、母婴医学专家和麻醉科医生组成的国际专家小组。2021年1月19日,我们通过电子邮件邀请了全世界各地的专家,邮件附有研究目标相关的详细信息、拟议方法摘要、作者协议和研究时间表(补充数字内容, <http://links.lww.com/ALN/C861>)。如果相关专家无法参与或拒绝参与,他们会受邀另行推荐一位符合条件的快速康复专家,该专家须在剖宫产术后快速康复方面具有丰富的经验。斯坦福大学助产学会主任(C.M.,也是一位注册护士)作为代表,受邀参与促进剖宫产术后快速康复的助产士和护士的意见。我们还邀请了女性麻醉科医生作为患者代表讨论接受剖宫产术的观点,担任该角色需要满足的条件是:需要在过去5年内(2015年-2020年之间)在医院至少接受两次剖宫产手术。至少需要1例患者代表参与计划中的Delphi流程。

第1轮

于2021年2月1日将综合结果清单发送给所有同意参与该研究的相关专家。相关专家收到了98项剖宫产围术期结果,在先前有关剖宫产术后快速康复评价系统中对这些结果进行了报告^[8]。执行委员会将上述结果分组为:一般措施(住院时间、依从性、医疗费用节约、再入院率、产科结局和并发症);产妇满意度、疼痛、母乳喂养和副作用(恶心呕吐和瘙痒);恢复过程(下床运动、口服摄入液体或食物、液体治疗及随访和新生儿结局[如母婴关系评估])。综合列表以电子表格的形式呈现并分发给相关专家,由各位专家按1-9的评分范围对每项结果进行评分(1分-3分表示结果“重要性有限或无效”;4分-6分表示结果“具有重要性但纳入的必要性不大或需要修订”和7分-9分表示结果“纳

入的必要性较大”)^[17-19]。为了对研究证据的重要性水平进行评估,以上是对工作组建议进行分级评估、拓展和评价的重要依据^[20,21]。我们还为清单中涉及到的术语提供了定义,该定义获得了已发表的研究报告的支持和执行委员会的同意,随后我们邀请了相关专家对其进行修改或编辑。尽可能使用预定义的下拉菜单,留出空间提供备选方案和一般反馈意见。将所有回复返回给项目管理员(project administrator, PP)进行整理。然后,执行委员会分析了一份包含所有评论和分数的完全匿名的电子表格,根据第2轮的需要进行修订,并为实施的更改提供了明确的理由。进入第2轮结果需要满足的标准包括:①70%或更多的相关专家选择的分数为7分及以上;②70%或更多的相关专家选择的分数在4分-6分之间。如果结果不符合上述标准,或70%及以上的相关专家选择的分数在1分-3分之间,则该结果被排除在外。70%的临界值是根据《有效性试验的核心结果测量手册》决定的^[22]。这种方法也获得了先前发表的一项相关研究的支持,该研究评估了本研究中提出的结果集^[23]。执行委员会就该临界值达成了共识。

第2轮

2021年3月12日,参与第1轮的所有相关专家均收到了一份匿名的结果的摘要,除了长列表中每项结果的中位数(四分位距)之外,还包括1-3、4-6和7-9之间的分数选择数。在第2轮中,相关专家再次应邀对每项结果(符合进入轮次的标准)进行评分(1分-9分)。邀请相关专家对列表中的结果选择更加具有倾向性的定义(如住院时间:从入院或从进入麻醉苏醒室到出院的时间)和测量单位(例如,视觉模拟评分量表、数字报告评分量表或Likert评分量表对满意度进行评估)。如果专家认为合适的选项未包含在相关选项中,将邀请他们将相关定义写出,并将在第3轮讨论中对该问题进行讨论。进入第3轮的结果标准与进入第2轮的标准相同。

第3轮

通过行Doodle投票(在线调度工具;苏黎世,瑞士)确定可用性之后,立即邀请相关专家参加2021年4月12日(使用美国Zoom Video Communications软件)的线上会议,旨在就核心指标集、定义和首选测量单位等最终结果达成共识。会议由一位执行委员会成员(Executive Committee member, PS)和一位联合主席(cochair, BC)主持。在线上会议开始之前,将第1轮和第2轮的讨论、中位得分以及纳入和排除结果告知所有参会专家。各位专家共同讨论了符合第3轮纳入标准

的结果。每项结果的讨论时间限制为 < 5 分钟，且须在以下因素的指导下进行：①有效性：是否衡量了其应该衡量的内容；②可靠性：重复测量时测量的稳定性；③可行性：实用性/易用性；④定义清晰性：易于理解。讨论之后各专家受邀参加实时匿名在线投票，专家投票选择“纳入”或“排除”每项结果。使用迭代过程，修改了需要修改的区域，并进行了后续投票。

一旦对符合第3轮标准的结果进行讨论和投票过之后，专家们有机会①重新引入之前从第1轮或第2轮中排除的结果；②引入新的结果，此类结果先前并未用于剖宫产术后快速康复的研究，因此迄今为止在 Delphi 程序中尚未得到考虑。在第3轮期间重新引入或首次引入的任何结果都要求该研究的参与者提出结果，并由另一

位参与者对该结果表示支持，并在对其进行考虑和投票之前向其余的参与专家提供简短的理由。第3轮线上会议在2021年4月27日持续了2个小时，此后在同年5月19日继续讨论，以完成拟议的第3轮任务。在第3轮中，根据专家的投票比例进行共识的制定，具体如下^[22,24]：

1. 70% 及以上的通过率：达到强共识；应当纳入核心指标集中的结果。
2. 50%-69% 的通过率：可作为剖宫产术后快速康复的弱共识。
3. 低于 50% 的通过率：指标结果需排除在剖宫产术后快速共识之外。

第3轮讨论的录播情况均已发送给所有完成第1轮和第2轮调查问卷但无法参加第3轮的专家。要求所有

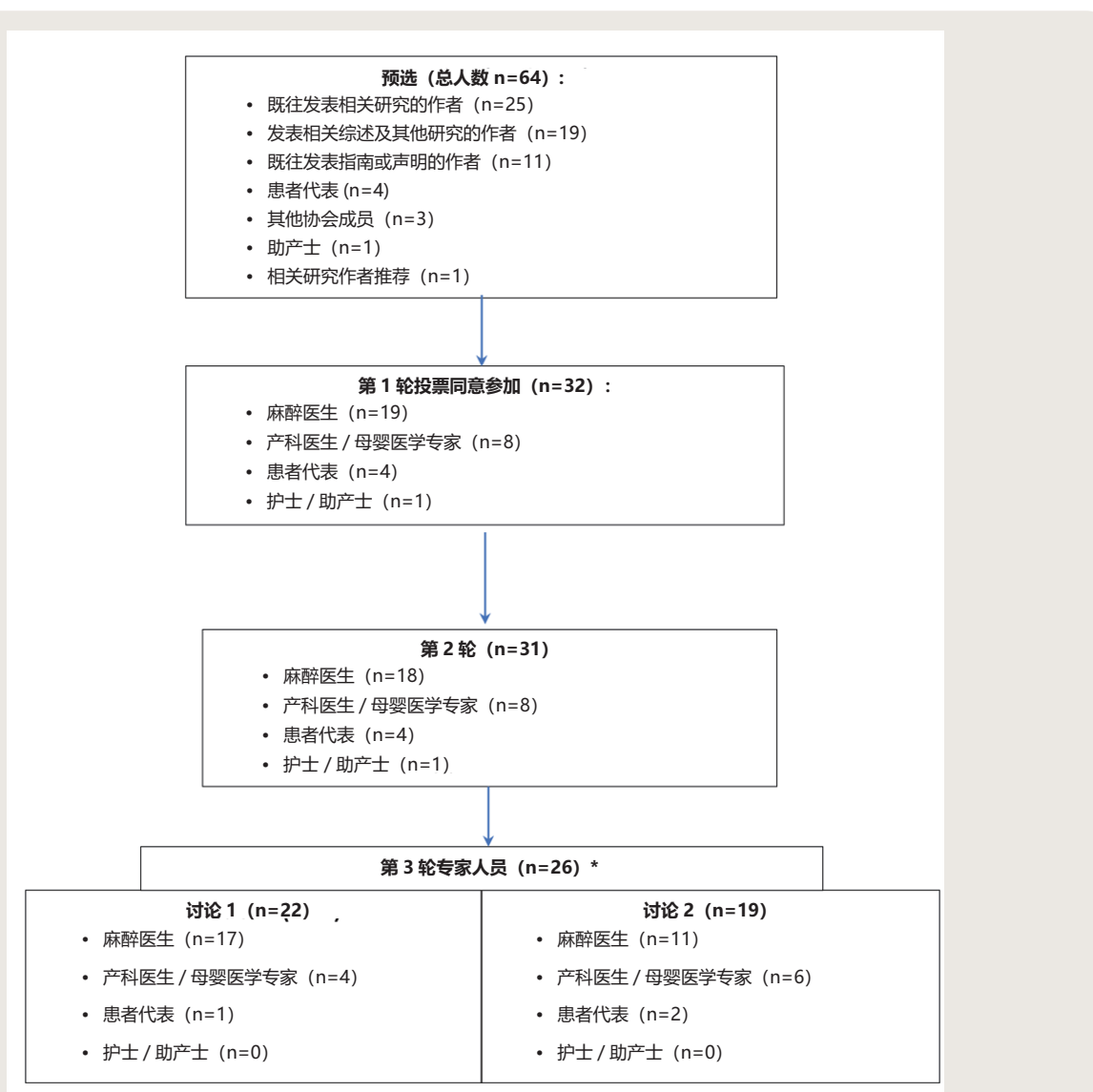


图 1. 专家参与的研究总结。第3轮讨论中的数字代表在讨论的某一部分中出现的总人数（每次在线投票中的数字各不相同）。所有患者代表均为过去5年中至少分娩两次的麻醉相关人员。* 共有26位专家参加了第3轮讨论。

专家在共识发布前批准最终确定的核心指标集。

统计分析

70% 及以上的临界值和达成 50%-69% 通过率的强共识和弱共识分别是根据执行委员会的共识决定的，并且与先前发表的文献一致^[23]，因为在决定共识的因素方面没有取得广泛且一致的意见^[25]。最少纳入 17 位专家是本研究的理想目标，因为 Delphi 研究中参与者的中位数（四分位距）和范围在先前的报告中分别为 17（11-31）和 3-418^[25]。数据以描述性方式呈现了报告。每轮会议均创建了各自的电子表格，并以 Microsoft Excel（Excel for Mac；版本 16.49，2021；美国）电子表格的格式分发给各位专家。百分比的分母值均基于专家投票的总人数，报告的百分比值表示同意某指标的专家所占的百分比。

结果

共邀请 64 位专家参与了 Delphi 流程，其中 32 位专家接受了邀请。在应邀参与流程的 32 位专家中，分别有 32 位（100%）、31 位（97%）和 26 位（81%）参加了第 1 轮、第 2 轮和第 3 轮的投票及会议。图 1 总结了专家人数和各自的专长。补充数字内容文件 3（<http://links.lww.com/ALN/C861>）总结了在第 1 轮和第 2 轮中完成 Delphi 流程专家的实践国别。参与第 1 轮和第 2 轮的医护人员均执业于四大洲（北美洲、欧洲、亚洲和非洲）的七个不同国家/地区。参与 Delphi 流程的患者在美国或英国进行了分娩。应一位美国产科医生的建议，把一位最初受邀参与的专家作为替补专家。

第 1 轮和第 2 轮

补充数字内容表 1 和表 2 中提供了第 1 轮和第 2

表 1. 第 3 轮讨论期间审议的每项结果的投票数和共识强度汇总

结局	包括在内的投票数值比率 (%)	包括 / 排除 (共识强度)
第 2 轮中获得充分肯定的指标		
住院时间的长短	15/16 (94)	包括 (强)
通路或束依从性	13/16 (81)	包括 (强)
产妇出院后再入院率	15/16 (94)	包括 (强)
产妇治疗率 (计划外门诊)	16/17 (94)	包括 (弱)
产妇满意度: 剖宫产	11/17 (64)	包括 (强)
产妇满意度: 镇痛	16/17 (94)	包括 (强)
产后阿片类药物消耗量 (吗啡当量)	17/17 (100)	排除
产后阿片类药物的使用 (%)	16/18 (89)	包括 (强)
多模式镇痛使用的依从率	8/18 (44)	包括 (强)
按出院时间进行母乳喂养	16/18 (89)	包括 (强)
首次下床活动时间	18/18 (100)	包括 (强)
术前禁食时间	16/18 (89)	包括 (强)
术后首次摄入液体时间	18/18 (100)	包括 (强)
导尿管拔除时间	18/18 (100)	包括 (强)
在第 3 轮中重新引入结果 (在前几轮中排除)		
产后恶心或呕吐 (先前在第 2 轮中排除)	16/18 (89)	包括 (强)
预计成本节约 (先前在第 1 轮中排除)	7/17 (41)	排除
出院准备情况 (先前在第 1 轮中排除)	1/17 (6)	排除
术后首次摄入固体食物的时间 (先前在第 1 轮中排除)	13/17 (76)	包括 (强)
在第 3 轮中重新讨论的指标 (在前几轮中排除)		
产后康复评分量表 -10 条	15/15 (100)	包括 (强)
新生儿重症监护病房入院要求	9/14 (64)	包括 (弱)
新生儿住院时间 > 产妇住院时间	5/14 (36)	排除

会议主持人没有对任何结果进行投票；产后康复评分 -10 条指标的制定者对此结果投了弃权票；投票的人数各不相同，在第 3 轮讨论期间，根据在 2 小时 5 分钟（讨论 1）和 1 小时 29 分钟（讨论 2）虚拟会议期间进行的匿名在线投票的可用性。

表 2. 最终可用于未来剖宫产术后快速康复研究的核心指标集（包括定义）

指标	定义和计量单位（如适用）
一般措施	
住院天数	从分娩到出院（小时）
产妇出院再入院率	出院后 30 天内产妇再住院率（需要过夜） 分母为研究期间使用或不使用剖宫产术后快速康复的患者例数（n/N，%）
产妇治疗率（计划外门诊）	出院后 30 天内急诊或者再次门诊率 分母为研究期间使用或不使用剖宫产术后快速康复的患者例数（n/N，%）
产妇结局	
产妇镇痛的满意率	回答的选项： 您对剖宫产术后疼痛缓解的满意度如何？ 对拟议问题的答复： 非常满意，有些满意，随意，有些不满意，非常不满意
产后阿片类药物消耗量	产后住院期间阿片类药物消耗的平均剂量（口服和 IV），换算为毫克吗啡当量
产后阿片类药物使用率	产妇阿片类药物应用的比例（口服或 IV；n/N，%）
产后恶心呕吐	术后恶心呕吐的发生率并需要治疗的百分比（n/N，%）
产科康复评分 -10 条	产妇在分娩后 36±12 小时完成的 10 项综合测量（中位数 [四分位距] 得分在 0-100 之间）
过程衡量	
通路束依从性	剖宫产术后快速康复实验组和对照组的平均依从性百分比
术前禁食水时间（禁水）	椎管内或全身麻醉诱导前患者术前禁水时间（小时）
术后口服液体的时间	患者离开 PACU 后首次口服溶液的时间（小时）
术后口服固体的时间	患者离开 PACU 后首次摄入固体食物的时间
术后早期活动的时间	患者离开 PACU 后首次独立或者在他人帮助下的下地时间（小时）
术后导尿管拔除时间	患者离开 PACU 后导尿管的拔除时间
新生儿相关结局	
出院之前母乳喂养	产妇出院时已经进行母乳喂养的百分比

IV，静脉注射。

轮中需要进行审议的完整结果列表，中位分数和专家人数分别为 1-3、4-6 和 7-9（<http://links.lww.com/ALN/C861>）。第 1 轮总计考虑了 98 项结果，第 2 轮考虑了 22 项结果。

第 3 轮

在第 3 轮中，对符合第 3 轮纳入标准的 14 项结果进行了讨论和投票，重新加入了 4 项结果（术后恶心呕吐、医疗成本节约、出院准备和第一次口服摄入固体食物的时间）和 3 项新加入的结果（产后康复评分 -10 条 [Obstetric Quality of Recovery-10]，一种衡量产妇康复质量结果的复合报告：需要新生儿入住重症监护病房且住院时间长于产妇的住院时间）。表 1 提供了对第 3 轮中纳入审议的上述 21 项结果的投票摘要以及纳入或排除的决定及共识的强度（若包括）。

核心指标集

表 2 提供了在第 3 轮讨论中达成强共识的核心指标集（包括 70% 及以上的通过率），以及适用的定义和

计量单位。为了进行剖宫产术后快速康复的进一步研究，总共有 15 项结果符合纳入最终核心指标集的标准。

在第 3 轮讨论中考虑的两项结果（产妇对剖宫产的满意度和新生儿重症监护病房入住要求）达成了弱共识（补充数字内容，表 3，<http://links.lww.com/ALN/C861>）。这些结果（及其相应的定义）获得了 50%-69% 的选票，将被纳入核心指标集。

讨论

这项 Delphi 研究得出了一组核心指标，包括 15 项措施，可应用于未来剖宫产术后快速康复的进一步研究、质量改进和一些项目的审核。使用 Delphi 方法得出该提议的核心指标集及涉及到的国际主要专家，这是剖宫产术后快速康复的最专业的阵容，可用于研究方案的实施及其成功率的评估。

尽管术后快速康复方案越来越受欢迎，但用于研究和临床评估的产后恢复结果的最佳测量和评估之间存在

差异^[1,2]。近期发表的 11 篇有关剖宫产术后快速康复相关的 meta 分析, 还有 36 篇在科学会议上提出的摘要, 均将剖宫产术后快速康复组与对照组进行了比较^[8]。总共有 98 种结果测量方法已用于评估剖宫产术后加速恢复的影响的研究。

剖宫产术后快速康复的不同研究之间存在的异质性限制了其他研究人员对上述已发表研究结果的汇总。此外, 大多数剖宫产术后快速康复相关研究采用的是剖宫产实施前与实施后的对比, 而不是随机对照研究设计^[8,9]。根据推荐分级的评价、制定与评估, 这必然导致已发表的剖宫产术后快速康复中研究报告结果证据级别的降低^[26,27]。在现已发表的剖宫产术后快速康复的研究中, 重要的措施要么得到报告, 要么存在定义不一致的情况。例如, 住院时间是剖宫产术后快速康复最常见的指标, 但是, 我们可以从入院时间、分娩时间或从入住麻醉后监护病房到出院时间着手进行测量。此外, 几项剖宫产术后快速康复的研究中提供了在剖宫产手术后特定时间出院的女性比例(如剖宫产术后第 1 天、第 2 天或第 3 天出院的百分比), 这就凸显了加速剖宫产术后康复规范化的必要性。这项研究结果表明, 可以在剖宫产术后快速康复的未来研究中将住院时间规范化为从分娩到出院的时间(以小时为单位)。

尽管有关剖宫产术后快速康复不同研究的结果之间存在异质性, 但在这项 Delphi 研究中确定了几个可用于衡量剖宫产术后快速康复效果的主题。例如, 依据住院时间可以确定是否需要缩短医院级别护理的时间, 因而被认为是全球健康、康复和出院准备情况的标志。研究发现, 剖宫产术后快速康复的总体依从性较高, 这可能表示多学科团队成员之间成功实现了文化“认同”, 还可能表示与剖宫产术后快速康复相关的孕产妇发病率可通过临床评估再次入院或计划外门诊或急诊室会诊的必要性来评估。通过对纳入标准的核心指标集的研究, 其他可改进的内容包括提供围术期最佳镇痛(减少阿片类药物的消耗或需求、产妇对与剖宫产术后快速康复相关的镇痛满意度更高); 阿片类药物相关副作用(恶心或呕吐)的发生率较低; 最短的术前和术后禁食时间(目的是尽量减少手术的生理影响并促进正常肠道功能恢复); 提倡早期下床活动和减少拔除导尿管的时间(目的是尽量减少血栓栓塞和尿路感染的风险)。最后, 在第 3 轮讨论中, Delphi 小组的专家成员承认产后恢复受到多方面因素的影响, 于是我们纳入了在患者报告基础上通过验证且与产后恢复相关的复合测量结果(产后康

复评分 -10 条)^[3,4,28-31]。

在引入剖宫产术后快速康复方案之前, 产科中心可考虑对需要的基础设施进行开发和完善, 这样一来, 无需额外的研究或行政支持, 我们即可在常规临床护理期间就本研究相关问题提出的一些关键结果进行实践。这个过程可能会涉及到电子医疗记录的使用以及培训护理人员记录关键结果的时间, 如下床活动和拔除导尿管的时间。此类数据的常规收集可以促进和改进产科术后快速康复的相关研究。

为了提高医疗质量, 术后加速康复协会(斯德哥尔摩, 瑞典)和美国术后加速康复协会(贝弗利, 马萨诸塞州)近期创建了《术后加速康复的依从性、结果和要素研究清单报告》^[32]。该报告由 20 个项目组成, 包括报告临床路径的最佳实践、合规性审计和格式化指南。然而, 这份清单适用于所有的外科手术患者, 并非专门针对剖宫产患者。与其他手术相比, 剖宫产手术具有其自身特点, 例如, 出于对新生儿健康的考虑, 常采用椎管内麻醉与全身麻醉。本研究确立了对利益相关者最重要的剖宫产术后快速康复措施, 并提出了规范化的方法, 以便对剖宫产术后个体快速康复的方法进行评估。为了改进剖宫产术后快速康复的规范化报告, 本研究中确定的核心指标集可与术后促进恢复报告、结果和要素研究清单结合。

依据大多数研究结果, 支持使用剖宫产术后快速康复的证据水平仍非常低^[8,9]。这可能与选择最佳的剖宫产术后快速康复研究设计的争议有关。在这种情况下, 一般认为, 采用随机对照研究设计证明剖宫产术后快速康复措施的影响是不理想或不适用的。另一方面, 对观察性研究进行术前和术后的比较又存在较高的偏倚风险。目前尚缺乏支持剖宫产术后快速康复措施的高水平证据, 但临床又迫切需要此类证据。实现这一目标的最佳方案可能是通过整个医院或医疗保健系统的群集随机化或者通过延长实施时间来尽量减少潜在的混杂因素, 或通过按时间顺序引入干预措施, 以确定剖宫产方案干预后最有效的促进恢复的手段, 从而改善本研究中确切的恢复结果。

本研究各领域专家纳入不成比例(患者代表、护士、助产士的数量相对较少), 并且第 3 轮讨论不包括任何护士或助产士。与麻醉科医生相比, 产科医生人数相对较少(8 位 vs. 18 位)且都有麻醉学专业背景, 再加上患者代表例数较少(4 例), 这可能导致我们最终

研究结果出现选择性偏差。在向专家发送电子邀请之后，麻醉科医生的参与率高于产科医生（分别为46%和38%），但未参与者缺席的具体原因尚不明确。然而，在完成专家招募工作之后，流程内每一轮的专家响应率都很高（大于80%），所有领域的专家都参与了第1轮和第2轮的工作。本研究的目的是制定一份核心指标措施清单，用于评估和改进剖宫产术后快速康复研究。因此，通过设计，我们尽可能多地寻找了各领域的专家，这些专家均有在剖宫产术后快速康复方面的研究专长。我们还选择了具有医学背景的患者代表，通过指导这些专家从患者的角度提供意见来促进这一点，因为她们近期曾经历过住院分娩。因此，我们认为Delphi过程为这一核心成果集的发展提供了充分的代表性。两位专家（PS和BC）参与了产后康复评分-10条的研究和验证，但上述两位参与者在第3轮中都对该项目投了弃权票，所有投票均为匿名投票。这项研究主要基于我们目前对剖宫产术后加速康复外科的理解，随着该领域新证据的出现，这可能还需要对该核心指标集进行更新。虽然我们尝试将全世界各地的专家纳入本研究，但我们也不得不承认，中低收入国家与高收入国家之间的研究存在很大的差异。因此，可能无法将本研究中开发的核心指标集推广到所有人群。

在已发表的剖宫产术后快速康复的研究中，所实施的干预措施和评估的结果之间存在很大的异质性。该研究的剖宫产术后快速康复核心指标集解决了这种异质性，对其进行规范化，以便在未来研究中进行进一步评估。重要的是，目前尚未对剖宫产术后快速康复方案最低限度的干预措施达成共识。产科中心最终将根据可行性、对可能受益的看法、基础设施、药物和设备可用性采取相应的干预措施。因此，“促进剖宫产术后快速康复”不太可能成为一种具有一致性的干预措施，人们可以轻易对比各个医疗机构之间的差异。因此，为了最大限度地提高未来研究和临床工作的一致性和效率，医院可根据建议在其医疗保健环境中创办尽可能多的产科麻醉和围产期协会以及术后加速康复协会。需要在未来的研究中对剖宫产术后的加速恢复进行定义，并设定剖宫产术后加速恢复所需的最低层次的干预措施。

总之，这项纳入了剖宫产术后快速康复核心指标集15个项目的研究可应用于设计和执行未来的研究，从而对剖宫产术后快速康复的影响进行评估。此外，还需要进一步的工作来提高证据的水平，以使用设计稳健的高水平研究中的核心指标集来提高剖宫产实施术后快速

康复的证据水平，并且未来需要努力对剖宫产术后快速康复的最低干预要求进行定义。

研究支持

Research Support

Dr. Sultan is an Arline and Pete Harman Endowed Faculty Scholar of the Stanford Maternal and Child Health Research Institute.

利益冲突

Competing Interests

Dr. George reports a financial relationship with Octapharma Inc. (Paramus, New Jersey), is an Associate Editor for the Canadian Journal of Anesthesia, and has received Expert Witness payments. Dr. Weiniger reports a financial relationship with Elsevier (Amsterdam, Netherlands), is an Editor for the International Journal of Obstetric Anesthesia, and is a consultant for Biomed JR (Tel Mond, Israel). Dr. Habib reports financial relationships with Pacira Biosciences (Tampa, Florida), Haisco (San Diego, California), Heron Pharmaceuticals (San Diego, California), Vertex (Boston, Massachusetts), MDoloris (Loos, France), and Trevena (Chesterbrook, Pennsylvania). Dr. Lim is Chair of the Advisory Board for Octapharma Inc. Dr. Zakowski is the owner of Quantum Birthing LLC (Yorba Linda, California). Dr. Nelson reports speaker/advisory fees from 3M, GSK, Abbott, and Medtronic outside of the submitted work, and is Secretary of the ERAS Society. The other authors declare no competing interests.

通信地址

Correspondence

Address correspondence to Dr. Sultan: Stanford University School of Medicine, 300 Pasteur Drive, Stanford, California 94305. psultan@stanford.edu. This article may be accessed for personal use at no charge through the Journal Web site, www.anesthesiology.org.

补充数字内容

Supplemental Digital Content

Enhanced Recovery after Cesarean Core Outcome Set, <http://links.lww.com/ALN/C861>

参考文献

References

1. Sultan P, Sadana N, Sharawi N, Blake L, El-Boghdady K, Falvo A, Ciechanowicz S, Athar W, Shah R, Guo N, Jensen S, El-Sayed Y, Cella D, Carvalho B: Evaluation of domains of patient-reported outcome measures for recovery after childbirth: A scoping and systematic review. *JAMA Netw Open* 2020; 3:e205540
2. Sultan P, Sharawi N, Blake L, Ando K, Sultan E, Aghaeepour

- N, Carvalho B, Sadana N: Use of patient-reported outcome measures to assess outpatient postpartum recovery: A systematic review. *JAMA Netw Open* 2021; 4:e2111600
3. Sultan P, Carvalho B: Postpartum recovery: What does it take to get back to a baseline? *Curr Opin Obstet Gynecol* 2021; 33:86-93
4. Sharawi N, Klima L, Shah R, Blake L, Carvalho B, Sultan P: Evaluation of patient-reported outcome measures of functional recovery following caesarean section: A systematic review using the consensus-based standards for the selection of health measurement instruments (COSMIN) checklist. *Anaesthesia* 2019; 74:1439-55
5. Bollag L, Lim G, Sultan P, Habib AS, Landau R, Zakowski M, Tiouririne M, Bhambhani S, Carvalho B: Society for Obstetric Anesthesia and Perinatology: Consensus statement and recommendations for enhanced recovery after cesarean. *Anesth Analg* 2021; 132:1362-77
6. Macones GA, Caughey AB, Wood SL, Wrench IJ, Huang J, Norman M, Pettersson K, Fawcett WJ, Shalabi MM, Metcalfe A, Gramlich L, Nelson G, Wilson RD: Guidelines for postoperative care in cesarean delivery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Society recommendations (part 3). *Am J Obstet Gynecol* 2019; 221:247.e1-9
7. ACOG Committee opinion No. 750 summary: Perioperative pathways: Enhanced Recovery After Surgery. *Obstet Gynecol* 2018; 132:801-2
8. Sultan P, Sharawi N, Blake L, Carvalho B: Enhanced recovery after caesarean delivery versus standard care studies: A systematic review of interventions and outcomes. *Int J Obstet Anesth* 2020; 43:72-86
9. Sultan P, Sharawi N, Blake L, Habib AS, Brookfield KF, Carvalho B: Impact of enhanced recovery after cesarean delivery on maternal outcomes: A systematic review and meta-analysis. *Anaesth Crit Care Pain Med* 2021; 40:100935
10. Bampoe S, Cook T, Fleisher L, Grocott MPW, Neuman M, Story D, Myles P, Haller G: Clinical indicators for reporting the effectiveness of patient quality and safety-related interventions: A protocol of a systematic review and Delphi consensus process as part of the international Standardised Endpoints for Perioperative Medicine initiative (StEP). *BMJ Open* 2018; 8:e023427
11. Kirkham JJ, Davis K, Altman DG, Blazeby JM, Clarke M, Tunis S, Williamson PR: Core Outcome Set-STAndards for Development: The COS-STAD recommendations. *PLoS Med* 2017; 14:e1002447
12. Kirkham JJ, Gorst S, Altman DG, Blazeby JM, Clarke M, Devane D, Gargon E, Moher D, Schmitt J, Tugwell P, Tunis S, Williamson PR: Core Outcome Set-STAndards for Reporting: The COS-STAR statement. *PLoS Med* 2016; 13:e1002148
13. Basson R, Berman J, Burnett A, Derogatis L, Ferguson D, Fourcroy J, Goldstein I, Graziottin A, Heiman J, Laan E, Leiblum S, Padma-Nathan H, Rosen R, Segraves K, Segraves RT, Shabsigh R, Sipski M, Wagner G, Whipple B: Report of the international consensus development conference on female sexual dysfunction: definitions and classifications. *J Urol* 2000; 163:888-93
14. Beattie E, Mackway-Jones K: A Delphi study to identify performance indicators for emergency medicine. *Emerg Med J* 2004; 21:47-50
15. Diamond IR, Grant RC, Feldman BM, Pencharz PB, Ling SC, Moore AM, Wales PW: Defining consensus: A systematic review recommends methodologic criteria for reporting of Delphi studies. *J Clin Epidemiol* 2014; 67:401-9
16. Eubank BH, Mohtadi NG, Lafave MR, Wiley JP, Bois AJ, Boorman RS, Sheps DM: Using the modified Delphi method to establish clinical consensus for the diagnosis and treatment of patients with rotator cuff pathology. *BMC Med Res Methodol* 2016; 16:56
17. Harman NL, Bruce IA, Kirkham JJ, Tierney S, Callery P, O'Brien K, Bennett AM, Chorbachi R, Hall PN, Harding-Bell A, Parfett VH, Rumsey N, Sell D, Sharma R, Williamson PR: The importance of integration of stakeholder views in core outcome set development: Otitis media with effusion in children with cleft palate. *PLoS One* 2015; 10:e0129514
18. Bennett WL, Robinson KA, Saldanha IJ, Wilson LM, Nicholson WK: High priority research needs for gestational diabetes mellitus. *J Womens Health (Larchmt)* 2012; 21:925-32
19. Schmitt J, Langan S, Stamm T, Williams HC: Harmonizing Outcome Measurements in Eczema (HOME) Delphi Panel: Core outcome domains for controlled trials and clinical recordkeeping in eczema: International multiperspective Delphi consensus process. *J Invest Dermatol* 2011; 131:623-30
20. Williamson P, Altman D, Blazeby J, Clarke M, Devane D, Gargon E, Tugwell P: Developing core outcome sets for clinical trials: issues to consider. *Trials* 2012; 13:132
21. GRADE: GRADE Working Group. 2021. Available at: <https://www.gradeworkinggroup.org>. Accessed March 25, 2021.
22. Williamson PR, Altman DG, Bagley H, Barnes KL, Blazeby JM, Brookes ST, Clarke M, Gargon E, Gorst S, Harman N, Kirkham JJ, McNair A, Prinsen CAC, Schmitt J, Terwee CB,

- Young B: The COMET handbook: Version 1.0. *Trials* 2017; 18(suppl 3):280
23. Blazeby JM, Macefield R, Blencowe NS, Jacobs M, McNair AG, Sprangers M, Brookes ST; Research Group of the Core Outcomes and iNformation SEts iN SURgical Studies-Oesophageal Cancer; Consensus Group of the Core Outcomes and iNformation SEts iN SURgical Studies-Oesophageal Cancer: Core information set for oesophageal cancer surgery. *Br J Surg* 2015; 102:936-43
24. Wylde V, MacKichan F, Bruce J, Gooberman-Hill R: Assessment of chronic postsurgical pain after knee replacement: Development of a core outcome set. *Eur J Pain* 2015; 19:611-20
25. Boulkedid R, Abdoul H, Loustau M, Sibony O, Alberti C: Using and reporting the Delphi method for selecting healthcare quality indicators: A systematic review. *PLoS One* 2011; 6:e20476
26. Balshem H, Helfand M, Schünemann HJ, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, Vist GE, Falck-Ytter Y, Meerpohl J, Norris S, Guyatt GH: GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. *J Clin Epidemiol* 2011; 64:401-6
27. Guyatt GH, Oxman AD, Vist G, Kunz R, Brozek J, Alonso-Coello P, Montori V, Akl EA, Djulbegovic B, Falck-Ytter Y, Norris SL, Williams JW Jr, Atkins D, Meerpohl J, Schünemann HJ: GRADE guidelines: 4. Rating the quality of evidence-Study limitations (risk of bias). *J Clin Epidemiol* 2011; 64:407-15
28. Sultan P, Kormendy F, Nishimura S, Carvalho B, Guo N, Papageorgiou C: Comparison of spontaneous versus operative vaginal delivery using Obstetric Quality of Recovery-10 (ObsQoR-10): An observational cohort study. *J Clin Anesth* 2020; 63:109781
29. Sultan P, Kamath N, Carvalho B, Bansal P, Elkhateb R, Dougan S, Whittington J, Guo N, El-Sayed Y, Mhyre J, Sharawi N: Evaluation of inpatient postpartum recovery using the Obstetric Quality of Recovery-10 patient-reported outcome measure: A single-center observational study. *Am J Obstet Gynecol MFM* 2020; 2:100202
30. Ciechanowicz S, Setty T, Robson E, Sathasivam C, Chazapis M, Dick J, Carvalho B, Sultan P: Development and evaluation of an obstetric quality-of-recovery score (ObsQoR-11) after elective caesarean delivery. *Br J Anaesth* 2019; 122:69-78
31. Ciechanowicz S, Howle R, Heppolette C, Nakhjavani B, Carvalho B, Sultan P: Evaluation of the Obstetric Quality-of-Recovery score (ObsQoR-11) following non-elective caesarean delivery. *Int J Obstet Anesth* 2019; 39:51-9
32. Elias KM, Stone AB, McGinagle K, Tankou JI, Scott MJ, Fawcett WJ, Demartines N, Lobo DN, Ljungqvist O, Urman RD; ERAS® Society and ERAS® USA: The Reporting on ERAS Compliance, Outcomes, and Elements Research (RECOVER) Checklist: A joint statement by the ERAS® and ERAS® USA Societies. *World J Surg* 2019; 43:1-8

附录

Appendix

Expert Consensus Regarding Core Outcomes for Enhanced Recovery after Cesarean Delivery Studies: A Delphi Study
CRADLE Investigators

Jessica R. Ansari, M.D.: Department of Anesthesiology, Perioperative and Pain Medicine, Stanford University School of Medicine, Palo Alto, California.

Dan Benhamou, M.D.: Department of Anesthesia and Perioperative Medicine, Université Paris Saclay Hôpital Bicêtre - 78, Bicêtre Cedex, France.

Moris Baluku, M.D.: Department of Anesthesia and Critical Care, Kabale University, Kabale, Uganda.

Peter S. Bernstein, M.D., M.P.H.: Division of Maternal Fetal Medicine, Montefiore Medical Center, Albert Einstein College of Medicine, Jack D. Weiler Hospital, Bronx, New York.
Laurent A. Bollag, M.D.: Department of Anesthesia and Pain Medicine, University of Washington School of Medicine, Seattle, Washington.

Sarah J. Bowden, M.D.: Obstetrics and Gynecology, Imperial College London, London, United Kingdom.

Emily Fay, M.D.: Department of Obstetrics and Gynecology, University of Washington School of Medicine, Seattle, Washington.

Ashraf S. Habib, M.B.B.Ch., M.Sc., M.H.Sc., F.R.C.A.: Department of Anesthesiology, Duke University School of Medicine, Durham, North Carolina.

Sunil Halder, F.R.C.A.: Nuffield Dept of Anesthesia Oxford University Hospitals NHS Foundation Trust, Oxford, United Kingdom.

Ruth Landau, M.D.: Columbia University Irving Medical Center, Department of Anesthesiology, New York, New York.

Grace Lim, M.D. M.Sc.: Department of Anesthesiology and Perioperative Medicine, Department of Obstetrics and Gynecology, University of Pittsburgh School of Medicine, UPMC Magee Womens Hospital, Pittsburgh, Pennsylvania.
Vincent Liu, M.D., M.S.: Kaiser Permanente Division of Research, Oakland,

California.

Colleen Moreno, D.N.P., A.P.R.N., C.N.M.: Directory of Midwifery Services, Stanford University School of Medicine, Palo Alto, California.

Gregg S. Nelson, M.D., Ph.D., F.R.C.S.C.: Department of Obstetrics and Gynecology, Cumming School of Medicine, University of Calgary, Calgary, Alberta, Canada.

Mark F. Powell, M.D.: Department of Anesthesiology and Perioperative Medicine, University of Alabama at Birmingham, Birmingham, Alabama.

Borislava Pujic, M.D., Ph.D.: Clinic for Anesthesia, Intensive Care Therapy and Pain Therapy, University Clinical Center of Novi Sad, Novi Sad, Serbia.

Nadir Sharawi, M.B.B.S., F.R.C.A., M.Sc.: Department of Anesthesiology, University of Arkansas for Medical Sciences, Little Rock, Arkansas.

Natasha Singh, M.B.B.S., M.D.(Res), F.R.C.O.G.: Department of Obstetrics and Gynecology. Chelsea and Westminster Hospital, London, United Kingdom.

Roger Smith, M.D.: Department of Obstetrics and Gynecology, Michigan Medicine, Ann Arbor, Michigan. Emily Stockert, M.D., M.B.A.: Department of Anesthesiology, Perioperative and Pain Medicine, Stanford University School of Medicine, Palo Alto, California. Ellile Sultan, M.B.B.S., B.Sc., F.R.C.A.: Department of Anesthesiology, Perioperative and Pain Medicine, Stanford University School of Medicine, Palo Alto, California. Mohamed Tiourine, M.D.: Department of Anesthesiology, University of Virginia, Charlottesville, Virginia.

R. Douglas Wilson, M.D., M.Sc. (Genetics), F.R.C.S.C.(Obstet Gynecol MFM): Department of Obstetrics and Gynecology and Medical Genetics, Cumming School of Medicine, University of Calgary, Calgary, Alberta, Canada. Ian J. Wrench, F.R.C.A.: Sheffield Teaching Hospitals NHS Foundation Trust, Sheffield, United Kingdom.

Romy Yun, M.D.: Department of Anesthesiology, Perioperative and Pain Medicine, Stanford University School of Medicine, Palo Alto, California.

Mark Zakowski, M.D.: Department of Anesthesiology, Cedars-Sinai Medical Center, Los Angeles, California.

点评

剖宫产手术术后快速康复专家共识

南昌大学第一附属医院麻醉科 陈世彪

术后快速康复在围术期广泛应用，且该理念成为了目前临床研究的热点。术后快速康复的理念于 20 世纪末 21 世纪初首次提出，欧洲临床营养与代谢学会于 2005 年提出了围术期术后快速康复的整体管理方案；欧洲术后快速康复学会于 2010 年于瑞典成立；美国第一届术后快速康复学术会议于 2015 年 5 月在华盛顿召开；2015 年 5 月，中华医学会肠外肠内营养学分会成立了术后快速康复协作组；中华医学会外科学分会、中华医学会麻醉学分会在 2018 年共同执笔术后快速康复专家共识^[1]。术后快速康复在医学界得到了迅猛的发展，涉及普外科、胸外科、心脏外科、骨科及妇产科等各个临床科室。剖宫产手术是最常见的外科手术类型，针对其术后快速康复措施的相关研究一直在进行^[2,3,4]，但是各研究之间异质性较大，目前尚缺乏供临床使用的高水平证据^[5]。本研究通过采用三轮 Delphi 法（第 1 轮和第 2 轮以电子问卷的形式、第 3 轮以专家讨论的形式），在全球范围内召集了擅长剖宫产术后快速康复的麻醉科医生、产科医生、护士及助产士等各相关领域的顶级专家对剖宫产术后快速康复相关问题进行了重点阐述。

本研究最终有 15 项结果纳入强推荐专家共识（参会 70% 以上专家同意），核心结果包括：住院时间、实施快速康复方案、产妇发病率（再次住院或计划外门诊率）、围术期最佳镇痛方案（产妇满意度、镇痛依从性、阿片类药物用量或需求量以及恶心呕吐的发生率）、禁食时间、住院期间母乳喂养率、术后早期活动及拔除导尿管的时间。产后康复评分量表也纳入了核心指标之中。本研究阐释了一系列有关剖宫产手术术后快速康复的国际专家共识，不仅为现有临床研究提供理论依据，也为未来的研究奠定了基础。

参考文献

1. 中华医学会外科学分会，中华医学会麻醉学分会. 加速康复外科中国专家共识及路径管理指南 (2018 版). 中国实用外科学杂志, 2018, 38(1): 1-20.
2. Sultan P, Sharawi N, Blake L, Ando K, Sultan E, Aghaepour N, Carvalho B, Sadana N: Use of patient-reported outcome measures to assess outpatient postpartum recovery: A systematic review. JAMA Netw Open 2021; 4:e2111600.
3. Sultan P, Carvalho B: Postpartum recovery: What does it take to get back to a baseline? Curr Opin Obstet Gynecol 2021; 33:86-93.
4. Sharawi N, Klima L, Shah R, Blake L, Carvalho B, Sultan P: Evaluation of patient-reported outcome measures of functional recovery following caesarean section: A systematic review using the consensus-based standards for the selection of health measurement instruments (COSMIN) checklist. Anaesthesia 2019; 74:1439-55.
5. Sultan P, Sharawi N, Blake L, Habib AS, Brookfield KF, Carvalho B: Impact of enhanced recovery after cesarean delivery on maternal outcomes: A systematic review and meta-analysis. Anaesth Crit Care Pain Med 2021; 40:100935.

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

小儿外科全身麻醉患者大脑功能连接受限的动力学研究 Constrained Functional Connectivity Dynamics in Pediatric Surgical Patients Undergoing General Anesthesia

Michael P. Puglia II, Phillip E. Vlisides, Chelsea M. Kaplan, Elizabeth S. Jewell, Megan Therrian, George A. Mashour, Duan Li

翻译：华中科技大学同济医学院附属协和医院麻醉科 林云；审校：中国人民解放军北部战区总医院麻醉科 曹惠鹃

编辑视角

关于本话题的已知内容

- 在稳定的全身麻醉期间，不同脑区之间的连接模式（功能性连接）经历了结构化转移。
- 然而，在发育中的大脑，这些连接模式的存在以及它们如何随时间变化尚未得到研究。

本文提出的新观点

- 在全身麻醉的稳定维持阶段，发育中的大脑的功能连接模式相对不变，这与先前在成人研究中显示的动态结构转变形成对比。
- 在意识丧失、麻醉维持和麻醉苏醒期间，用常规方法对功能连接性进行测量，发育中的大脑呈现出一个超连接的额叶皮层。
- 上述现象在前额叶和额叶之间且频率小于 14 Hz 的区域表现最为显著。

摘要

背景：

大脑皮层网络的功能连接对意识极其重要，但在麻醉状态下可能会受到破坏。最近一项针对成人的研究揭示了大脑在稳定全麻期间的动态连接模式，但发育中的大脑是否会发生类似的连接状态转换仍不清楚。我们假设，麻醉诱导的意识消失与发育中大脑功能连接的中断有关，正如成人一样，在全身麻醉的稳定维持阶段，连

接模式也存在动态变化。

方法：

这是对既往报道的一项单中心、前瞻性、横断面研究的预先计划分析，研究对象为在密歇根医学院接受全身麻醉手术（ $n=50$ ）、8岁-16岁的健康儿童（美国麻醉医师协会分级为I级-II级）。从术前到意识恢复期间，采集全头皮（16导联）无线脑电数据。使用加权相位滞后指数测量功能连接性，并使用聚类分析对离散连接性状态进行分类。

结果：

功能连接的变化与跨多个区域和频段的麻醉状态转换有关。前额叶-额叶 α （中位数 [四分位距]；基线状态，0.070 [0.049, 0.101] 与维持状态 0.474 [0.286, 0.606]； $P<0.001$ ）和 θ 连接增加（0.038 [0.029, 0.048] 与 0.399 [0.254, 0.488]； $P<0.001$ ），以及顶叶-枕叶 α 连接减少（0.171 [0.145, 0.243] 与 0.089 [0.055, 0.132]； $P<0.001$ ）关联最大。与假说相反，全身麻醉维持期间的连接模式以稳定的 θ 和前额叶-额叶 α 及额叶-顶叶 α 连接为主，并表现出较高的群集间相似性（ $r=0.75-0.87$ ）。

结论：

功能连接的改变与麻醉状态转换有关，但与成人不同的是，该连接模式在儿童晚期和青春期早期的全身麻醉期间受到限制。

(ANESTHESIOLOGY 2022; 137:28-40)

掌握儿童麻醉状态转换过程中神经活动的变化具有重要的临床和科研意义。在临床上,仅美国每年对儿童进行的手术大约就有 390 万次,但并无有效针对大脑的监护设备对围术期管理进行指导^[1]。在科学上,对意识和发育神经生理学的神经生物学相关性的理解仍不完整。

尽管现有诸多对跨意识状态的神经活动研究办法,但在过去十年中受到特别关注的一种方法是功能连接,其广义定义为两个大脑信号之间的统计协变。功能连接性的变化已被发展为麻醉状态转变的一个指标,并已被证明可以区分麻醉介导的意识状态的变化^[2-5]。此外,我们将功能连接假说为意识处理所需的信息共享和整合的潜在机制^[2-9]。大多数有关意识状态的功能连接性研究都是在成人受试者中进行的,但最近对婴儿的一项研究表明,与麻醉开始时相比,全麻维持阶段的功能连接性降低^[4]。此外,对功能连接性的研究通常选择一个特定的时间段进行跨状态分析,例如,在上述儿科研究中,全麻期间分析 100 秒与麻醉苏醒时期分析 100 秒^[4]。尽管上述研究很重要,但它们受限于单个时间周期内功能连接性的测量。最近,一项以成人作为研究对象的研究发现,在稳定的全麻过程中,功能连接模式经历了跨时间的结构化转变(即动态转变)^[7,8,10]。在“真实世界”手术麻醉过程中,连接模式发生动态变化的发现也得到了另一项研究的支持,该研究对象在没有手术刺激的情况下接受了手术水平较为严格的全身麻醉^[7,8]。然而,动态连接模式是发生在麻醉儿童身上还是发生在发育过程中尚不清楚。

这项对 8 岁 -16 岁儿童研究的主要目的是:①确定功能连接的测量是否能反映麻醉引起意识水平的变化;②确定手术麻醉期间功能连接模式的时间动力学。作为次要目标,我们旨在测试全麻期间功能连接转换的年龄相关差异,完善先前在成人受试者中的结果^[7,8,10]。我们假说功能连接模式的变化能反映麻醉引起的意识状态的变化,并且与成人的研究相似,在全身麻醉的稳定维持阶段,这些模式将发生动态变化。

材料和方法

这是一项在密歇根医学院 C.S.Mott 儿童医院(安娜堡,密歇根)进行的前瞻性、单中心、横断面、观察性研究,研究对象为择期接受门诊全麻手术的儿童。研究对象招募时间为 2018 年 11 月 -2020 年 3 月。这项研究获得了密歇根大学医学院机构审查委员会的批准(安娜堡,密歇根;批准号 HUM00142298)。入组前取得了

家长/监护人的书面知情同意,以及儿科患者的口头或书面同意。此项研究遵循《加强流行病学观察性研究报告指南》(Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology, STROBE)^[11],且是先前分析的围术期皮层复杂性横断面研究的预先计划的子研究^[12]。统计和数据分析计划已事先定义,并由专人编写和归档。事后分析的实例可清楚对其进行识别。

研究人群

研究对象需满足以下条件:儿科患者(8 岁 -16 岁)、美国麻醉医师协会(American Society of Anesthesiologists, ASA)分级为 I 级或 II 级、拟于全麻下行门诊择期手术。选择该群体的理由如下:首先,这是一个大脑网络大规模发育变化的时期^[13];其次,该人群在全麻前符合基线评估;再次,青春期是一个相对未得到研究的年龄阶段。另一个纳入标准是计划使用卤代醚作为主要的麻醉维持剂。排除标准包括有发育迟缓史、癫痫病史、神经系统疾病史、正在使用兴奋性药物(如苯丙胺、右旋苯丙胺)、曾接受头颈手术(因为这可能会排除神经生理学监测)、气道困难病史或疑似困难气道、有干扰电极与头皮接触的生理特征、先前曾纳入与现有研究方案不一致的研究或英语不是主要语言的患者。

麻醉与围术期管理

该研究的目的是确定真实世界中围术期大脑功能连接的变化,因此并没有执行任何方案对患者治疗效果进行改善。治疗团队对脑电图数据不可见,以便避免额外的偏倚来源。

脑电图数据采集

正如前文所述,使用 Cognionics(美国) Mobile-128 无线系统的 16 个银/氯化银头皮电极采集脑电图数据,并基于国际 10-20 系统进行应用^[12]。简言之,在确保帽型合适(EasyCap;德国)后,放置位置基于电极位置 Cz,电极位置位于鼻、枕外隆凸尖和耳前切迹测量之间距离的 50%。记录以 500 个样本/秒取样,并以乳突数值作为参考。连续监测电极阻抗,且根据制造商的建议,将其维持在 100 kΩ 以下。将脑电图信号输出到 MATLAB(版本 R2019b; MathWorks, Inc., 美国)并降采样 -250 Hz。若存在 60 Hz 电力线干扰,则使用多指标回归技术和 EEGLAB 工具箱的 CleanLine 插件中实现的 Thomas F 统计量消除干扰^[14]。

分期选择与预处理

分析选择的研究分期如图 1 所示。在任何围术期给

药前,记录术前闭眼静息状态下的基线脑电图($n=50$; 4.88 分钟 \pm 0.39 分钟; 15 个 -16 个通道)。意识丧失数据($n=50$; 4.71 分钟 \pm 0.61 分钟; 11 个 -16 个通道)是在临床操作者表明临床反应性丧失后立即记录的。在手术切开和停药之间记录全麻维持期的维持数据($n=49$; 5 分钟; 14 个 -16 个通道), 并进行调整以满足以下标准: 稳定的适应年龄的最低肺泡浓度值(大于 0.7 且小于 $\pm 0.1\%$ 的变化)和适合分析的数据(即视觉检测无伪影)。七氟烷是最常用的麻醉维持剂($n=24$), 其次是异氟烷($n=15$), 然后是异氟烷复合笑气($n=6$), 以及七氟烷复合笑气($n=5$)。苏醒数据($n=45$; 4.28 分钟 \pm 0.78 分钟; 9 个 -16 个通道)在临床苏醒前 5 分钟通过有效的儿科镇静评估工具(密歇根大学镇静评分达到 0 分 -1 分)进行评估^[15]。记录密歇根大学镇静评分达到 0 分 -1 分后立即收集闭眼休息状态下的苏醒数据($n=45$; 3.06 分钟 \pm 1.21 分钟; 11 个 -16 个通道)。1 例患者在维持阶段因最低肺泡浓度低于选择标准而被排除, 5 例患者在苏醒和恢复阶段因数据丢失(如与出现精神错乱和电极移位有关)而被排除。

如前所述,对脑电信号进行预处理^[7]。首先,通过视觉检测排除伪影明显的坏通道和噪声时间段。其次,在 Chronux 分析工具箱^[16]中使用 10 秒窗口、5 秒步长的局部线性回归方法对信号进行去趋势分析,并使用 EEGLAB 工具箱中的 eegfiltnew 函数以 50 Hz 的频率对信号进行低通滤波^[14]。再次,利用 EEGLAB 工具箱中的扩展 Infomax 算法对信号进行独立分量分析^[14]。通过对时域波形、功率谱和头皮空间地形图的视觉检测,识别并排除代表心脏、眼睛、肌肉或其他瞬态伪影的独立

分量。排除的独立分量数(中位数[四分位距])分别为:基线期为 3[2, 4],意识丧失期为 1[1, 2],麻醉维持期为 0[0, 0],麻醉苏醒期为 2[1, 4],麻醉恢复期为 4[2, 5]。

为了检查整个围术期的连接模式(如下所述),脑电图记录通过以下步骤进行噪声数据段的检测和排除。将信号分成 2 秒窗口,若满足以下条件,则排除 2 秒数据:①平均振幅大于全记录平均振幅的 10 倍(或其标准差大于标准差值的 3 倍);②在 16 个频道中至少有 4 个频道出现了以上情况。以上步骤分别用于诱导期($n=48$)、全麻期($n=49$)和苏醒期($n=45$)(中位数[四分位距]);分别排除 0[0, 0]%, 3.69[2.03, 7.16]% 和 9.54[4.15, 21.25]% 的数据。

爆发抑制的量化

如前所述,对突发抑制进行了识别和量化^[8]。简言之,基于 5 Hz-30 Hz 的瞬时功率检测爆发抑制,再应用根据人工标记的抑制周期计算的阈值,从而产生爆发和抑制状态的二进制序列。然后,将抑制比计算为每个 60 秒二进制序列(50 秒重叠)中抑制时间的百分比。由于爆发抑制混淆了对功能性皮质连接性的评估(在下一部分中描述),因此排除了抑制比大于 20% 的时间窗口。

大脑功能连接性的评估

使用加权相位滞后指数评估皮质功能连接性,该指数是两个信号相位同步的指标^[17]。该指数只考虑非零相位超前/滞后的关系,相对避免了体积传导和参考蒙太奇所造成的影响^[17,18]。若一个信号的相位始终领先或落后于另一信号的相位,则被认为是锁相的,并且加权相位滞后指数等于 1。相反,若相位关系是随机的,则加权相位滞后指数较低。若没有相位差,则该值为 0。

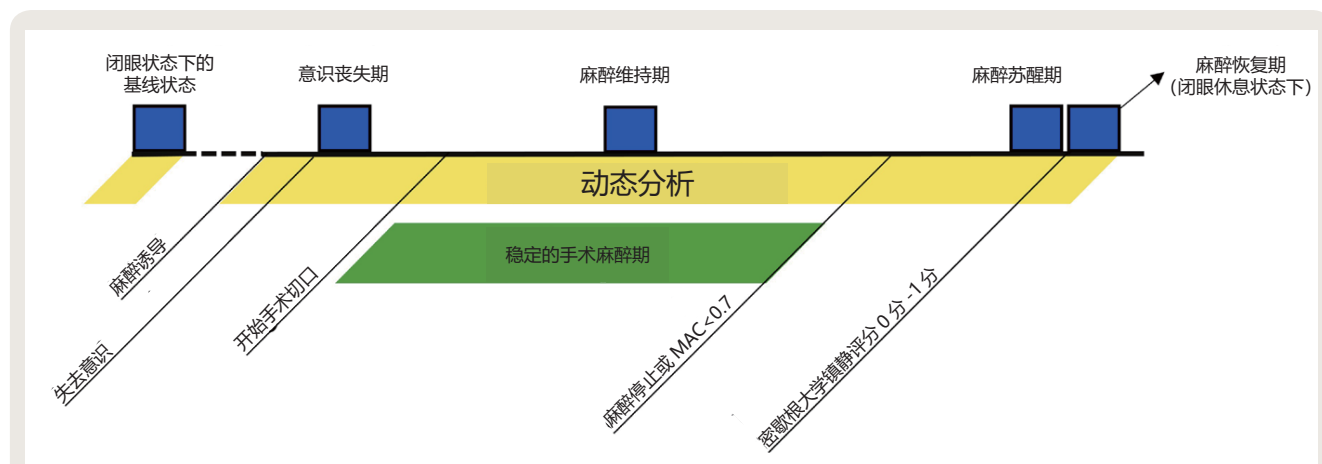


图 1. 研究范例并选取脑电图分期用作分析。蓝色方块表示大脑连接性分析的时期。黄色平行四边形表示动态连接性分析时期。绿色平行四边形表示稳定的手术麻醉期(手术切开后 30 秒 - 麻醉维持剂停止或最低肺泡浓度低于 0.7 的这段时期)。MAC, 最低肺泡浓度。

如前所述,脑电信号被划分为步长为 10 秒的 60 秒窗口,然后细分为 2 秒不重叠的子窗口^[7,8]。对于每个子窗口,使用 Chronux 分析工具箱^[16]中的多窗口方法(时间带宽乘积=2;窗口数=3;频谱分辨率=2 Hz)评估交叉谱密度^[16],并且根据这些重复,使用从 FieldTrip 工具箱改编的定制函数对加权相位滞后指数进行评估,该指数是每对通道之间频率的函数^[19]。为了尝试利用加权相位滞后指数测量对伪连接性进行控制,通过随机洗牌一个时间序列的指数的同时保持另一个信号不生成替代数据。从初始加权相位滞后指数中减去这些洗牌数据对应的互谱和加权相位滞后指数,就能得到功能连接性的最终评估。

在该研究中,我们将注意力放在三个感兴趣的皮质连接区(前额叶-额叶[Fp1, Fp2, F5, F6, Fz]、额叶-顶叶[F5, F6, Fz, P5, P6, Pz]和顶叶-枕叶[P5, P6, Pz, O1, O2]),因为既往研究表明,上述区域在麻醉诱导所致的意识消失中发挥作用^[5,7,8,20-22]。在上述区域中计算单个通道对之间的连接性,然后在 Δ (0.5 Hz-3 Hz)、 θ (3 Hz-7 Hz) 和 α (7 Hz-13 Hz) 频带之间进行平均,最后对每例受试者在每个研究时期的所有时间窗口中的数据进行平均。

动态连接性分析

对于整个围术期的预处理数据,以及每例受试者在基线和恢复期间的数据,每个 60 秒窗口以 10 秒的步长评估频率分辨的前额叶-额叶、额叶-顶叶和顶叶-枕叶的加权相位滞后指数。所获得的连接性模式是一个 210 维向量,该向量是三个区域中 0.5 Hz-35 Hz (0.5 Hz 步长) 的 70 个频率评估的结果。然后将所有受试者的数据汇总,并进行主分量分析。这种分析方法利用变量协方差结构对最大波动发生的相互正交的方向进行识别(即主分量)。利用主分量分析方法,在最大限度地保持原始连接性模式方差的前提下,将原来 210 维的模式约简为 M 维特征。利用欧氏距离平方 k -均值聚类算法将 M 维连接性特征进一步分类为 N_c 类,初始质心重复 100 次。在此项研究中,聚类的数量(number of clusters, N_c)和保留的主分量(M)由稳定性指数确定,稳定性指数量化了聚类解决方案的可重复性(数值较小表明一致性较高;100 个实现值的平均值)^[23,24],量化了由保留的分量解释的方差,以及量化了聚类解决方案的可解释性(补充数字内容 1,图 S1, <http://links.lww.com/ALN/C847>)。

聚类分析将每个非爆发抑制时间窗口划分为 N_c 个群集。每个群集可被视为具有不同光谱和空间属性的连接性状态。基于这些特征模式的 Euclidean 距离平方,每个时间窗口可以被赋予唯一的标记;对于具有爆发抑制的窗口,我们将其另外归类为“爆发抑制”状态。由此得到了每位受试者连续时间窗口连接状态时间序列,它代表了麻醉介导的意识扰动期间连接状态的演变。我们量化了每种连接性状态的发生率,即分别在基线、诱导、麻醉、苏醒和恢复时处于该状态的时间比例。此外,为了评估皮质连接性如何随时间变化,我们通过重新调整基线、诱导、全身麻醉(从意识丧失到停止使用麻醉维持药物)、苏醒和恢复的时间跨度,计算了受试者在每个时间窗口的 N_c+1 状态分布情况(即处于每个状态受试者所占的百分比)。

稳定手术麻醉期间皮质连接性的时间变化

我们进一步采用了另一种方法对稳定的手术麻醉期间主要皮质连接模式的时间变异性进行量化,并评估了其受试者年龄(四舍五入到岁)的关系。我们将手术麻醉稳定期定义为手术切开后 30 秒起,到麻醉维持剂停用或手术结束时终末最低肺泡浓度降到 0.7 以下。该最低肺泡浓度值的选择是为了与我们先前以成人为研究对象的研究保持一致并进行比较^[7],因为它是一个临床相关的手术麻醉下限,可用于防止带有明确记忆的术中苏醒^[25]。分期分析结果表明,前额叶-额叶(2 Hz-6.5 Hz 和 7 Hz-13 Hz)和额叶-顶叶(7 Hz-13 Hz)区域的连接性占主导地位。在每种模式中,将每个时间窗口在相应频段上的加权相位滞后指标值进行平均,然后计算每个受试者在所有可用时间窗口上的值的变异系数(定义为标准差与平均值的比率)。

数据分析

在样本量评估方面,该实验并没有进行先验统计效力计算。先前在成年手术患者^[7]和健康志愿者^[8]进行成功调查的动态皮质连接的研究证明,本次有针对性地招募受试者是合理的。

数据采用经 Lilliefors 修正的 Kolmogorov-Smirnov 检验进行正态分布检验。由于在部分数据集中排除了正态分布的零假说($P<0.05$),采用双尾 Wilcoxon 符号秩检验法比较不同研究时期的脑电图和加权相位滞后指数(中位数[四分位距]),并进行 Bonferroni 校正; $P<0.05/4$ (4 对)被认为具有统计学意义。使用 Pearson 相关系数对各组间的连接性模式相似性进行衡量。

使用连续变量的平均值和标准差以及分类变量的计数和百分比对患者特征进行总结。用一元线性回归分析年龄和最低肺泡浓度变异系数与加权相位滞后指数的关系。然后将加权相位滞后指数作为因变量，将年龄和最低肺泡浓度变异系数作为自变量进行多元线性回归分析。这使得即使在控制最低肺泡浓度时，也能量化年龄和加权相位滞后指数的变异系数之间的关联性。使用 R^2 对拟合优度进行评估。使用 SPSS 版本 26、MATLAB 和 R 版本 4.0.4 进行统计分析（R Core Team[2021]。R：用于统计计算的语言和环境。R Foundation for Statistical

Computing, 维也纳, 奥地利)。

结果

如前所述，50 位受试者完成了这项研究^[12]。总共有 175 例儿童患者接受了资格筛查，其中 36 例拒绝参加、52 例因手术时间改变或时间限制排除在外、37 例参与了另一项研究、21 例因不具备研究资格排除在外、10 例因取消或未参加手术排除在外、3 例因麻醉计划改变排除在外、2 例因技术性并发症排除在外。受试者、麻醉剂和手术类型见表 1。5 位受试者的种族数据不完整。

围术期的大脑皮层连接性

图 2 和 3A（地形图）展示了在基线状态、意识丧失、麻醉维持、麻醉苏醒和恢复期，前额叶-额叶-顶叶和顶枕叶之间使用加权相位滞后指数值反映的组级平均功能连接性。具体区域变化的分析见图 3B 和表 2。在前额-额区，与基线状态相比，意识丧失、麻醉维持和苏醒时期的 Δ 频段、 θ 频段和 α 频段的加权相位滞后指数显著增加（表 2：四对比较由 Bonferroni 校正的 Wilcoxon 符号秩检验）。在麻醉恢复时期， Δ 、 θ 和 α 频段中的功能连接性返回到基线状态（表 2）。在额叶-顶叶区，意识丧失时 Δ 连接显著增加，麻醉维持时 θ 连接显著增加，意识丧失时 α 连接显著减少（表 2）。在顶叶-枕骨区，意识丧失时 Δ 连接性显著增加， α 频段的连接性在所有时期都减少（表 2）。在没有排除被伪影（即心脏、眼睛和 / 或运动伪影）污染片段的情况下对这些数据进行的其他分析与报告的结果（未显示的数据）一致。

围术期皮质连接性的动态模式

为了使用频率分辨加权相位滞后指数在组水平研究受试者围术期大脑连接模式的时间动态性，采用 k-均值聚类分析。我们测试了多个聚类的解决方案，最终选择 7-聚类作为解决方案的原因有：①当考虑到聚类结果的可重复性时，这是最好的解决方案（稳定性指数；补充数字内容 1，图 S1，<http://links.lww.com/ALN/C847>）；②基于经验观察，基础状态下的主要连接性特征不同于全身麻醉下的连接性特征（图 2）。对于 7-聚类的解决方案，在保留前 39 个主分量的情况下，90.13% 的方差得以保留。所识别的群集（连接状态）的特征在表 3 中描述，并在图 4A 中示出。所识别的群集在意识状态之间显示出明显的差异（例如，群集 1 与 4 分别表示眼睛闭合时的基线状态 / 麻醉恢复期与麻醉

表 1. 参与者特征

参与者特征 (n=50)	值
年龄, 岁 (平均值 \pm 标准差)	12.5 \pm 2.4
年龄, n (%)	
8 岁 -10 岁	15 (30)
11 岁 -13 岁	21 (42)
14 岁 -16 岁	14 (28)
女性, n (%)	21 (42)
种族, n (%)	
白色人种	41 (82)
黑色人种或非裔美国人	4 (8)
其他 / 未知	5 (10)
麻醉持续时间, 分钟 (平均值 \pm 标准差)	85 \pm 44.7
适应年龄的 MAC (平均值 \pm 标准差)	
维持期间	1.26 \pm 0.35
稳定的手术麻醉期间	1.24 \pm 0.27
诱导方式, n (%)	
经面罩 (平均年龄 11 岁)	30 (60)
IV (平均年龄 13 岁)	20 (40)
麻醉维持药物, n (%)	
七氟烷	24 (48)
七氟烷 + 笑气	5 (10)
异氟烷	15 (30)
异氟烷 + 笑气	6 (12)
术中阿片给药, n (%)	
吗啡	13 (26)
芬太尼	48 (96)
IV 吗啡当量 (mg/kg) *	0.13 \pm 0.07
手术类型, n (%)	
整形手术	25 (50)
泌尿手术	14 (28)
普通外科手术	10 (20)
妇科手术	1 (2)

* 术中吗啡当量计算为 100 μ g 芬太尼 = 8 mg 吗啡。
IV, 静脉注射; MAC, 最低肺泡浓度。

表 2. 不同脑区的加权相位滞后指数值

频段和 脑区	围术期			
	基线状态	意识丧失	麻醉维持	麻醉苏醒 麻醉恢复
Δ	前额叶 - 额叶	0.407[0.232, 0.578], $P<0.001^*$	0.166[0.097, 0.264], $P<0.001^*$	0.070[0.052, 0.095], $P<0.001^*$ 0.048[0.033, 0.067], $P=0.038$
	额叶 - 顶叶	0.125[0.062, 0.201], $P<0.001^*$	0.048[0.037, 0.064], $P=0.092$	0.053[0.038, 0.073], $P=0.042$ 0.041[0.030, 0.056], $P=0.870$
	顶枕叶	0.101[0.066, 0.178], $P<0.001^*$	0.050[0.037, 0.061], $P=0.442$	0.052[0.036, 0.061], $P=0.413$ 0.049[0.041, 0.067], $P=0.942$
θ	前额叶 - 额叶	0.222[0.112, 0.369], $P<0.001^*$	0.399[0.254, 0.488], $P<0.001^*$	0.081[0.045, 0.112], $P<0.001^*$ 0.045[0.031, 0.080], $P=0.044$
	额叶 - 顶叶	0.060[0.045, 0.095], $P=0.212$	0.077[0.063, 0.109], $P<0.001^*$	0.061[0.041, 0.076], $P=0.474$ 0.052[0.038, 0.072], $P=0.474$
	顶枕叶	0.054[0.042, 0.075], $P=0.792$	0.057[0.042, 0.083], $P=0.751$	0.060[0.041, 0.077], $P=0.504$ 0.050[0.034, 0.076], $P=0.077$
α	前额叶 - 额叶	0.151[0.071, 0.305], $P<0.001^*$	0.474[0.286, 0.606], $P<0.001^*$	0.178[0.078, 0.315], $P<0.001^*$ 0.066[0.053, 0.128], $P=0.453$
	额叶 - 顶叶	0.060[0.045, 0.095], $P<0.001^*$	0.194[0.106, 0.279], $P=0.036$	0.096[0.071, 0.154], $P=0.014$ 0.114[0.081, 0.178], $P=0.167$
	顶枕叶	0.171[0.145, 0.243]	0.044[0.038, 0.071], $P<0.001^*$	0.085[0.056, 0.159], $P<0.001^*$ 0.135[0.086, 0.221], $P=0.003^*$

表 2 显示了在 Δ 、 θ 和 α 频段的围术期加权相位滞后指数值。分析采用针对四对比较由 Bonferroni 校正的 Wilcoxon 符号秩检验。数值显示为中位数 [四分位距]。

* $P<0.05/4$ 被认为有统计学意义。

苏醒期；图 4C），但在全麻维持阶段（即群集 5-7）表现出受限的多样性模式，群集 5 与群集 6 之间的相关性为 0.851，群集 6 与群集 7 之间的相关性为 0.868，群集 5 与群集 7 之间的相关性为 0.748（Pearson 相关系数；图 4B）。由于发育的大脑在手术稳定期各群集之间有着强烈的相似性，并且由于群集分析的限制性（即用相似数据强制聚类的可能性），因此在此期间无法进一步研究连接模式的动态转换特征，也无法测试与年龄的关联性。

在稳定的手术麻醉期间大脑连接性的年龄相关性变化

在稳定的手术麻醉期间，本研究使用一种可替代的后处理方法来阐明与年龄相关的大脑功能连接的时间变化，以便研究加权相位滞后指数值随年龄变化所产生的变化。通过使用三个显著的连接性频带（前额叶 - 额叶 2 Hz-6.5 Hz 和 7 Hz-13 Hz；以及额叶 - 顶叶 7 Hz-13 Hz；代表性连接图显示在补充数字内容 1 中，图 S2，<http://links.lww.com/ALN/C847>），我们测量了加权相位滞后指数随年龄改变的变化系数，同时控制了手术稳定麻醉期最低肺泡浓度的变化（多变量分析）。在前额叶 - 额叶 2 Hz-6.5 Hz 连接频段（斜率 = 0.02， $P=0.007$ ， $R^2=0.34$ ），加权相位滞后指数的变异系数与年龄显著相关，而在前额叶 - 额叶 7 Hz-13 Hz 频段（斜率 = 0.01， $P=0.209$ ， $R^2=0.14$ ）或额叶 - 顶叶 7-13 Hz 频段（斜率 = 0.02， $P=0.053$ ， $R^2=0.10$ ；图 5）两者无显著相关性。在术中平均最低肺泡浓度或术中吗啡当量给药可控的情况下，对年龄和加权相位滞后指数的变异系数（横跨三个显著的连接带）相关性的附加分析与上述结果相对一致；然而，补充了笑气的全身麻醉的维持与加权相位滞后指数变异系数的增加有关（补充数字内容 1，图 S3，<http://links.lww.com/ALN/C847>）。

讨论

本研究表明，儿童全身麻醉与功能连接模式的改变相关，但和成年人不同的是，功能连接性的变化似乎是稳定的，而不是动态的。具体来说，在全麻维持阶段，连接性模式始终由 θ 和 α 前额叶 - 额叶和 α 额叶 - 顶叶连接性主导，表现出很高的模式间相似性。对连接性模式的时间变化的额外事后调查表明，连接性变异可能随年龄而增加（即前额叶 - 额叶在 θ 频带的连接性的时间变异随年龄增加）。总体而言，这些数据证实了上述假说，即在全麻稳定维持阶段，发育中大脑的功能连接模式受到了限制，这和先前在成人实验中所示的结

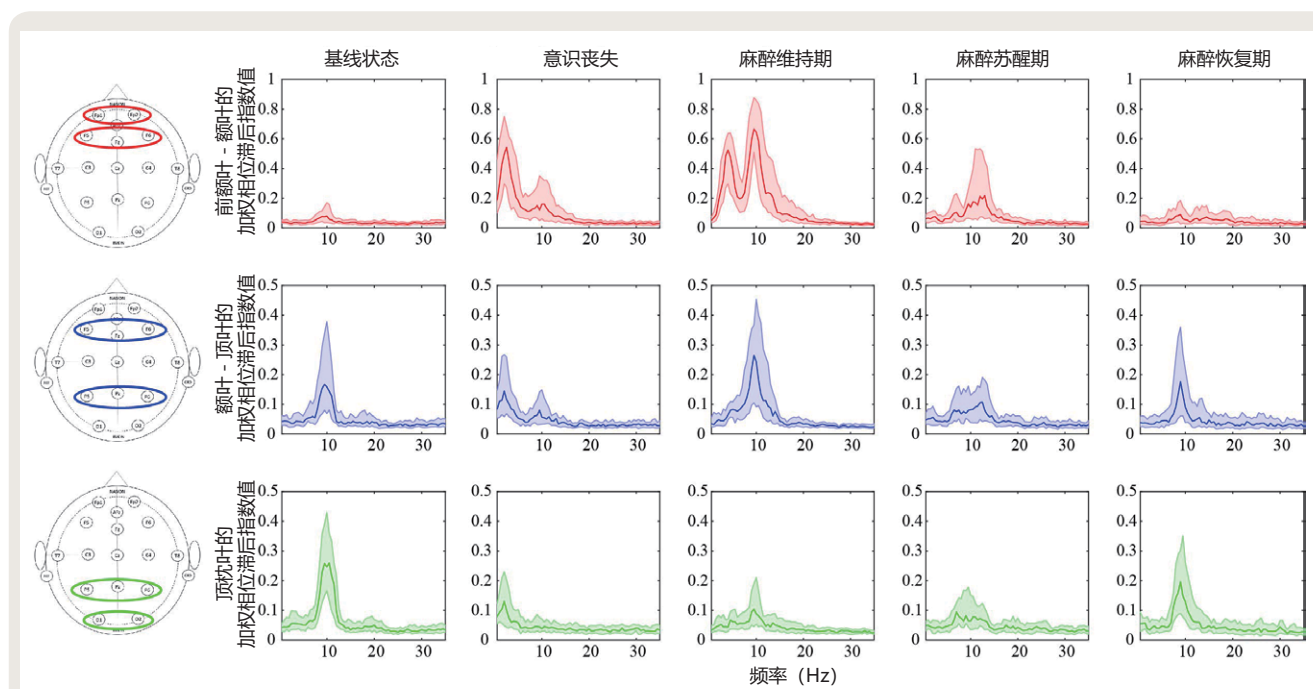


图2. 使用前额叶-额叶(红色)、额叶-顶叶(蓝色)和顶枕叶(绿色)之间的加权相位滞后指数值, 测量基线状态(n=50)、意识丧失(n=50)、麻醉维持(n=49)、麻醉苏醒(n=45)和恢复期(n=45)之间的大脑功能连接性。其中, 粗线表示中位数, 阴影区域表示每个时期和地区受试者的四分位距。

表3. 围术期大脑连接性状态的特征

连接状态	主频范围	优势脑区	优势相关意识状态
1	7 Hz-13 Hz	前额叶-额叶、额叶-顶叶、顶枕叶	基线状态及恢复
2	—	—	诱导及苏醒
3	2 Hz-6 Hz	前额叶-额叶	意识丧失后
4	7 Hz-13 Hz	前额叶-额叶	苏醒
5	2 Hz-6 Hz 以及 7 Hz-13 Hz	前额叶-额叶	维持状态
6	2 Hz-6 Hz 以及 7 Hz-13 Hz	前额叶-额叶	维持状态
7	2 Hz-6 Hz 以及 7 Hz-13 Hz	前额叶-额叶、额叶-顶叶 (仅限于 7 Hz-13 Hz)	维持状态
爆发抑制	—	—	意识丧失后

构性转变(带宽和区域特定)形成对比^[7,8]。

我们首先使用常规定义的时间周期(即静态分析), 研究了在麻醉诱导的意识状态变化中大脑功能连接的变化。与在动物模型和成年受试者中所显示的一致, 我们发现额叶-顶叶在 α 频带的功能性连接在意识丧失时中断, 但在麻醉维持期和苏醒期则再次恢复^[26,27]。这一发现证实了Vlides等人^[7]的结论, 他们认为额叶-顶叶功能连接的单一指标可能不足以反映手术麻醉水平。然而, 我们观察到在意识丧失、麻醉维持期和恢复期(在 Δ 、 θ 和 α 频段均满足)额叶皮质高度连接^[7,28,29], 这可能反映了以前在 γ -氨基丁酸介导(GABA能)的麻醉剂中出现的丘脑皮质超同步现象^[30]。

为了阐明整个围术期功能连接的动态变化, 我们应用了聚类分析方法(k-均值)并确定了与不同围术期/麻醉状态相关的功能连接模式(聚类)。闭眼休息状态下基线状态和恢复期状态的相关群集在所有三个被测试区域(前额叶-额叶、额叶-顶叶和顶枕叶)上均主要显示 α 连接性, 这与我们对成人的补充研究的结果相似^[8]。尽管神经网络中 α 振荡同步的重要性仍在研究中, 但有证据表明, 其在神经元处理过程中既有抑制性作用, 也有任务相关作用^[31,32]。本研究在儿科受试者身上发现的连接性状态与以前在成人中显示的连接性状态的相似性可能反映了已经实现的发展里程碑(例如, 神经网络活动的调节、感觉整合和/或知觉)^[8,31,33]。考

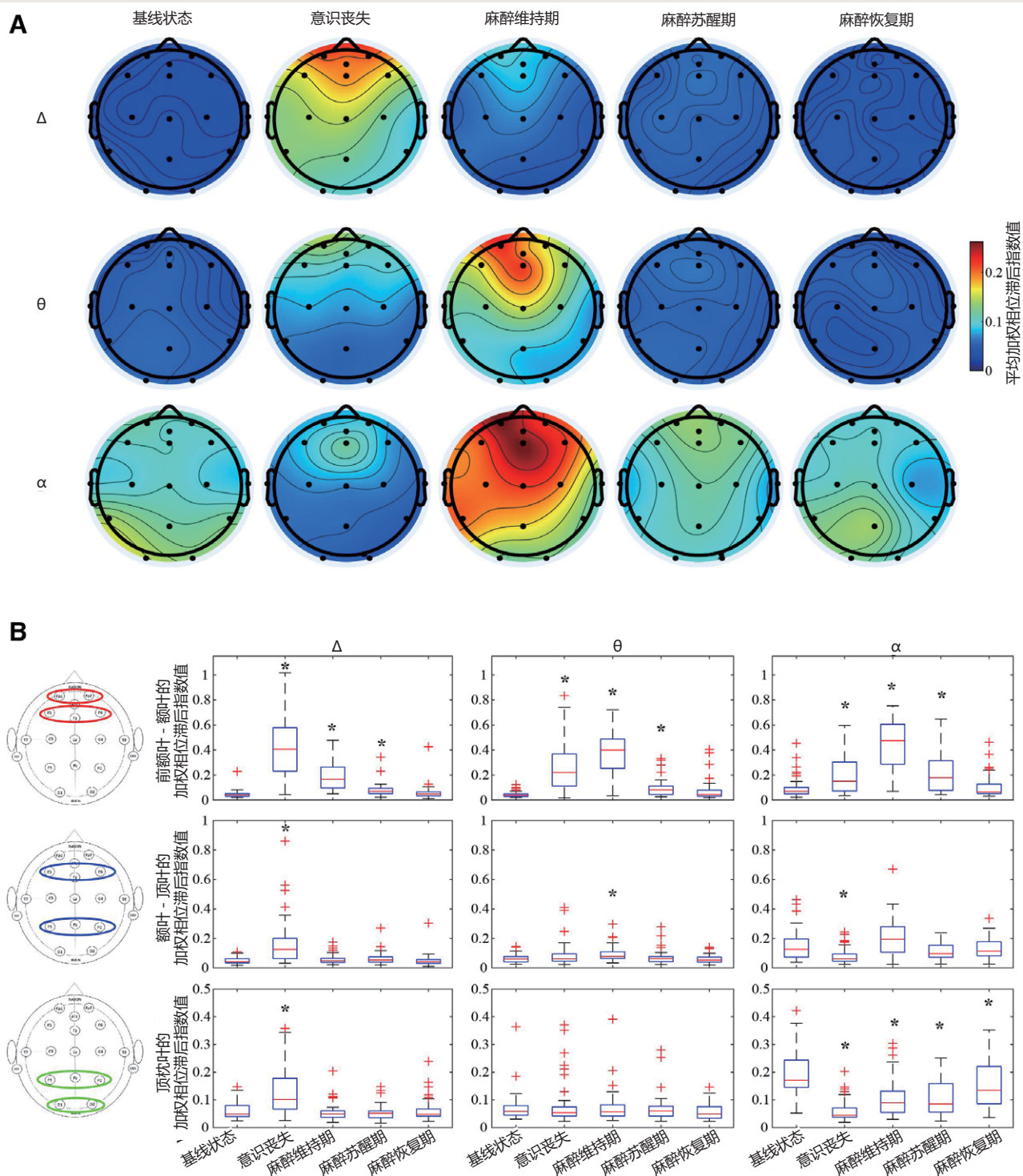
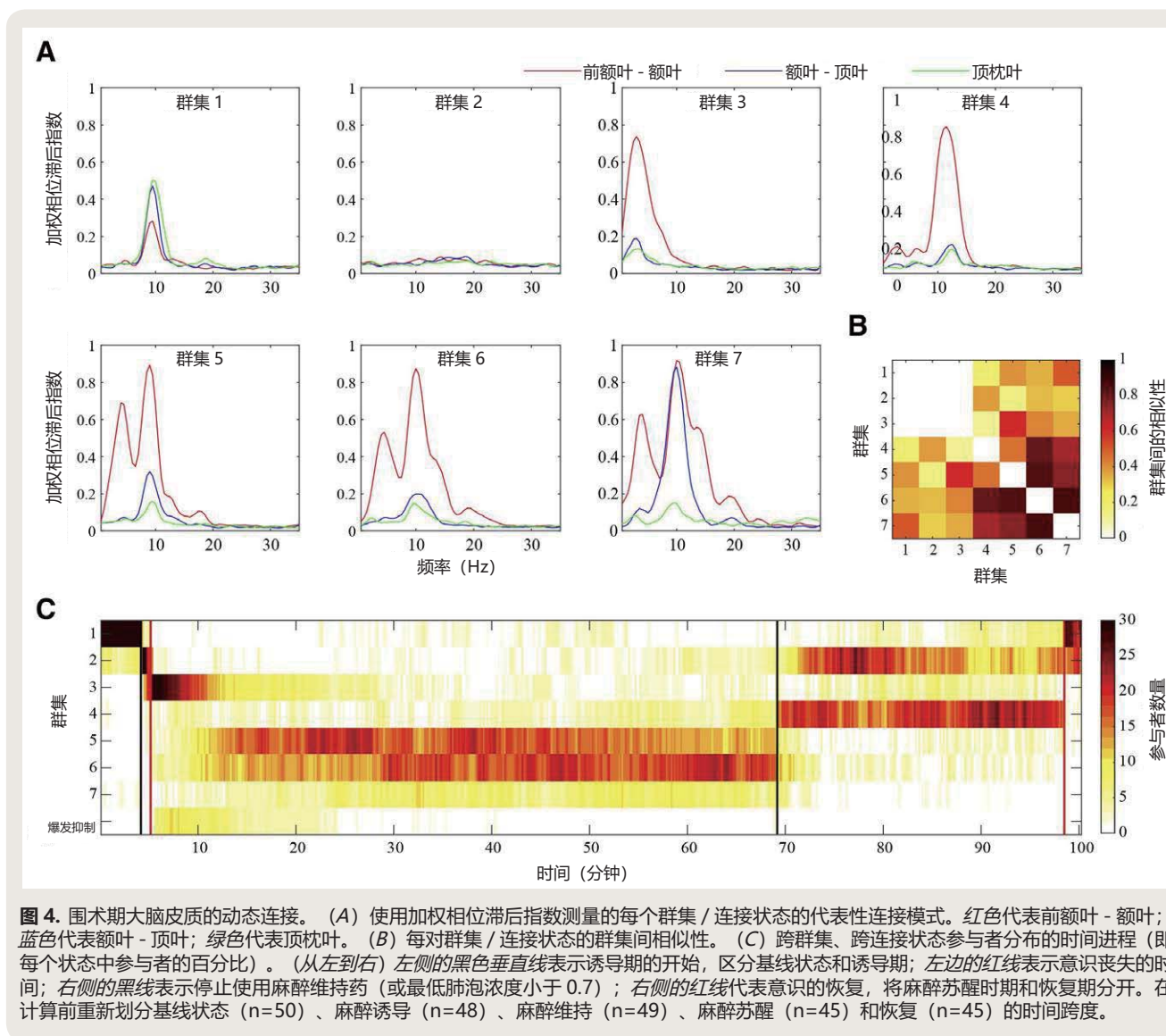


图 3. 在所有其他通道 (A) 的每个通道 (黑点) 和整个分析时期 (B) 的 Δ 、 θ 和 α 各频带的前额叶-额叶 (红)、额叶-顶叶 (蓝) 和顶枕叶 (绿) 区域中使用平均加权相位滞后指数来反映功能连接性强度。方框中的中心标记代表中位数, 边缘代表四分位距。扩展的须是由 MATLAB 算法 (版本 R2019b; MathWorks, Inc., 美国) 确定为非异常值的最极端数据点, 而红叉是那些被认为是异常值的值。使用带 Bonferroni 校正的 Wilcoxon 符号秩检验, 星号表示有意义 (四对比较 $P < 0.05/4$)。



考虑到这一可能的功能作用，除了支持后 α 振荡作为意识状态的潜在替代品的经验证据（即让无意识提前发生和让恢复变得缓慢）这一点之外^[32,34]，连接模式群集与基线状态和恢复状态有关是显而易见的。然而，与假说相反，我们无法进一步研究全麻稳定维持阶段的动态转变特征，因为某些连接模式（即群集 5、6 和 7）显示出高的群集间相关性。这与在没有接受手术的年轻患者中，在实际的手术环境和严格控制的麻醉暴露范例中发现的情况形成了对比^[7,8]。这两项研究都在成年人身上发现了各种不同的连接模式，它们以结构化的方式在连接状态之间切换^[7,8]。此外，除了在这一发育期的全身麻醉期间缺乏明显的连接模式外，群集还显示出更多的区域一致性（即在前额叶 - 额叶区和额叶 - 顶叶区都有较强的 α 连接）以及带宽重叠（即较强的前额叶 - 额

叶的 θ 和 α 连接；图 4A）。

本研究发现的连接模式的受限突出了这一发育时期的一个重要功能神经网络差异。该发现进一步得到了本研究开展的实际背景的支持。尽管麻醉维持剂仅限于卤代醚，但在一些受试者中，用于全身麻醉维持阶段的最低肺泡浓度以及补充氧气的浓度存在临床差异，然而，在整个研究队列中，连接模式非常相似。就生物学上看似合理的解释而言，首先考虑大脑是一个以多种亚稳态存在的动力系统^[35]。这通常在概念上被描述为一个使用球井模型的能源景观，井代表城市，井之间的山代表这些城市之间能源传递的障碍^[35]。将这一假说模型应用于接受全身麻醉的儿童的研究结果，则可能是受限状态（和 / 或受限转换）可归因于不成熟的结构和功能结构，这导致转换所需的能量屏障增加（即更深的井），

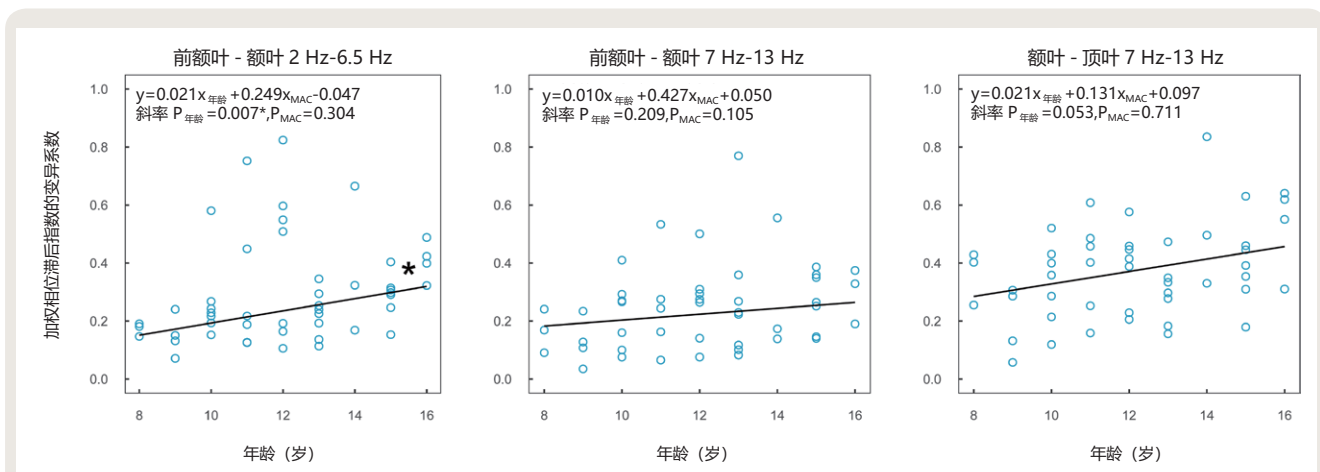


图 5. 在稳定的手术麻醉期, 三种主要连接模式的年龄和时间变化的相关性。多变量线性回归评估年龄与加权相位滞后指数的变异系数的关系, 该指数控制了前额叶 - 额叶 2 Hz-6.5 Hz (左)、前额叶 - 额叶 7 Hz-13 Hz (中) 和额叶 - 顶叶 7 Hz-13 Hz (右) 频段的最低肺泡浓度变化。这条线是在最低肺泡浓度的平均变异系数 0.120 处绘制的。直线方程和斜率的 P 值 (年龄和最低肺泡浓度的变异系数) 显示在每个连接带的左上角。星号表示有统计学意义 ($P < 0.05$)。

或在全身麻醉期间亚稳态的数量减少 (即井的数量减少)。即使解释这些发现的神经生物学机制仍然是推测的, 但从童年到成年的过渡是以功能整合的普遍增加^[36]、神经信号复杂性的增加^[12,37,38] 以及大脑信号的可变性^[39] 为标志的。此外, 这一时期伴随着从较强的短程联系向较强的长程联系的转变, 以及层次结构的进步^[13,41-42]。最近一项针对儿童 (8 岁 -15 岁) 和年轻人 (20 岁 -33 岁) 进行面部记忆任务的比较研究表明, 大脑成熟与更大的大脑信号变异性和任务表现, 以及更短的反应时间有关^[39]。另一项对儿童 (7 岁 -9 岁与 19 岁 -22 岁) 的对比研究表明, 随着年龄的增长, 远距离功能连接的强度增加, 皮质连接增加^[42]。此外, 有证据表明, 受限的连接模式可能是一种发展效应。在一项研究中, 检查了成年受试者在手术麻醉期间功能连接状态的动态转移概率, 发现这与年龄无关^[10]。总体而言, 我们的数据以发展的眼光对以下假说进行了解释和验证, 即大脑网络的发育经历了连接状态的演变, 在这种状态下, 成熟与多样性 (或通路) 的增加有关, 并且在全身麻醉期间是可测量的。然而, 需要更多的研究来完全支持这一解释。

由于全麻维持期间的群落相似性, 我们无法测试年龄和功能连接性 “状态” 转换之间的关联。作为一种替代方法, 我们对全麻期间加权相位滞后指数随年龄变化的事后分析表明, 年龄和功能连接性 “状态” 转换之间的关联可能存在于某些 (例如, 额前叶 - 额叶 2 Hz-6.5 Hz 频段), 但不是所有连接频段, 并可能受到补充笑气的影响。尽管这一发现是初步的, 但它与上面讨论的神经振荡多样性和网络发展的增加是一致的。我们的发现也

普遍支持这一结论, 即在同一组儿童中, 基线皮质复杂性 (在给药前测量) 随着年龄的增加而增加, 但了解基线动力学之间的关系以及它们如何与全身麻醉期间的连接功能测量同步仍然是一个悬而未决的问题^[12]。

局限性

在对上述发现进行解释时, 需要谨慎考虑几个限制因素。第一, 这是一项在接受手术和全身麻醉的儿童中进行的实际研究, 因此有可能存在选择偏倚 (即方便抽样); 然而, 我们试图使用代表我们区域人口的预先指定的分层招募范例来解决这一问题。另外, 即使我们使用研究登记和分析标准来控制麻醉药物类型、诱导方法、维持剂和最低肺泡浓度值, 但在一些儿童中, 麻醉药物最低肺泡浓度值的临床变化以及补充笑气的事例依旧存在。尽管存在这种可变性, 但仍发现了受限的连接模式, 这进一步支持了我们对这些数据的特定状态解释。第二, 在全麻诱导下意识丧失时的行为反应是由麻醉提供者在临床上评估的, 而没有进行行为测试, 因此限制了计时的精度。第三, 脑电图数据是以相对较低的通道密度 (即 16 个通道) 收集的, 限制了分辨率。第四, 加权相位滞后指数的分析方法缺乏功能联系的方向性, 但由于只考虑非零相位超前 / 滞后关系, 因此相对避免了体积传导和参考蒙太奇的影响, 这支持了我们在当前通道数有限的研究中使用的理论基础^[17,18]。第五, 在针对成人的研究之后, k -均值算法被用于聚类分析, 该算法将麻醉过程中的连接性划分为不同的群集 (群集 5-7), 尽管它们具有相似的光谱和区域属性。层次聚类的融合或概率聚类可以提高聚类性能。第六, 功能连接性的时间变

异与年龄的相关性分析是在事后进行的，因此应该被认为是探索性的。最后，这项研究是在真实世界的围术期空间进行的。尽管这项研究设计提供了外部效度，但可能存在诸如焦虑、基线状态记录中的错误噪音及其他因素等混杂因素。

结论

本研究结果表明，与成年人大脑的功能连接模式不同，在儿童晚期和青春期早期记录的连接模式在全身麻醉期间更稳定。我们还提供了进一步的证据，表明单一的额叶-顶叶功能连接可能不足以作为手术麻醉的可靠神经关联，但证实了先前关于全麻期间额叶皮质高度连接的发现。这些数据有助于发育神经生物学知识的增长，也有助于在围术期促进对未成熟大脑的监测策略的提升。

致谢

Acknowledgments

The authors thank the children and their families for their participation in this study.

研究支持

Research Support

Supported by Foundation for Anesthesia Education and Research (Schaumburg, Illinois) grant No. 20-PAF00823, the National Institute of Health (Bethesda, Maryland) grant No.

K23GM126317, and by the Department of Anesthesiology, University of Michigan Medical School, Ann Arbor, Michigan.

利益冲突

Competing Interests

Dr. Mashour is a consultant for TRYP Therapeutics (San Diego, California). Dr. Vlisides receives support from Blue Cross Blue Shield of Michigan (Detroit, Michigan) for delirium quality improvement initiatives unrelated to this work. The other authors declare no competing interests.

通信地址

Correspondence

Address correspondence to Dr. Puglia: 4-911 Mott Hospital, 1540 E. Hospital Dr., SPC 4245, Ann Arbor, Michigan 48109-4245. mpuglia@med.umich.edu. 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. Rabbitts JA, Groenewald CB: Epidemiology of pediatric surgery in the United States. *Paediatr Anaesth* 2020; 30:1083-

90.

2. Boly M, Moran R, Murphy M, Boveroux P, Bruno MA, Noirhomme Q, Ledoux D, Bonhomme V, Brichant JF, Tononi G, Laureys S, Friston K: Connectivity changes underlying spectral EEG changes during propofol-induced loss of consciousness. *J Neurosci* 2012; 32:7082-90 .
3. Lee U, Kim S, Noh GJ, Choi BM, Hwang E, Mashour GA: The directionality and functional organization of frontoparietal connectivity during consciousness and anesthesia in humans. *Conscious Cogn* 2009; 18:1069-78.
4. Pappas I, Cornelissen L, Menon DK, Berde CB, Stamatakis EA: δ -Oscillation correlates of anesthesia-induced unconsciousness in large-scale brain networks of human infants. *Anesthesiology* 2019; 131:1239-53 .
5. Hudetz AG, Mashour GA: Disconnecting consciousness: Is there a common anesthetic end point? *Anesth Analg* 2016; 123:1228-40 .
6. Luppi AI, Craig MM, Pappas I, Finoia P, Williams GB, Allanson J, Pickard JD, Owen AM, Naci L, Menon DK, Stamatakis EA: Consciousness-specific dynamic interactions of brain integration and functional diversity. *Nat Commun* 2019; 10:4616 .
7. 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 .
8. Li D, Vlisides PE, Kelz MB, Avidan MS, Mashour GA; ReCCognition Study Group: Dynamic cortical connectivity during general anesthesia in healthy volunteers. *Anesthesiology* 2019; 130:870-84 .
9. Mashour GA, Roelfsema P, Changeux JP, Dehaene S: Conscious processing and the global neuronal workspace hypothesis. *Neuron* 2020; 105:776-98 .
10. Li D, Puglia MP, Lapointe AP, Ip KI, Zierau M, McKinney A, Vlisides PE: Age-related changes in cortical connectivity during surgical anesthesia. *Front Aging Neurosci* 2019; 11:371 .
11. von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP; STROBE Initiative: The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: Guidelines for reporting observational studies. *J Clin Epidemiol* 2008; 61:344-9 .
12. Puglia MP, Li D, Leis AM, Jewell ES, Kaplan CM, Therrian M, Kim M, Lee U, Mashour GA, Vlisides PE: Neurophysiologic complexity in children increases with developmental age and is reduced by general anesthesia.

- Anesthesiology 2021; 135:813-28 .
13. Menon V: Developmental pathways to functional brain networks: Emerging principles. *Trends Cogn Sci* 2013; 17:627-40 .
14. Delorme A, Makeig S: EEGLAB: An open source tool-box for analysis of single-trial EEG dynamics including independent component analysis. *J Neurosci Methods* 2004; 134:9-21 .
15. Malviya S, Voepel-Lewis T, Tait AR, Merkel S, Tremper K, Naughton N: Depth of sedation in children undergoing computed tomography: Validity and reliability of the University of Michigan Sedation Scale (UMSS). *Br J Anaesth* 2002; 88:241-5 .
16. Mitra P, Bokil H: Observed Brain Dynamics. New York, Oxford University Press, 2008 .
17. Vinck M, Oostenveld R, van Wingerden M, Battaglia F, Pennartz CM: An improved index of phase-synchronization for electrophysiological data in the presence of volume-conduction, noise and sample-size bias. *Neuroimage* 2011; 55:1548-65.
18. Stam CJ, Nolte G, Daffertshofer A: Phase lag index: Assessment of functional connectivity from multichannel EEG and MEG with diminished bias from common sources. *Hum Brain Mapp* 2007; 28:1178-93.
19. Oostenveld R, Fries P, Maris E, Schoffelen JM: FieldTrip: Open source software for advanced analysis of MEG, EEG, and invasive electrophysiological data. *Comput Intell Neurosci* 2011; 2011:156869.
20. 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.
21. Purdon PL, Pierce ET, Mukamel EA, Prerau MJ, Walsh JL, Wong KF, Salazar-Gomez AF, Harrell PG, Sampson AL, Cimenser A, Ching S, Kopell NJ, Tavares-Stoeckel C, Habeeb K, Merhar R, Brown EN: Electroencephalogram signatures of loss and recovery of consciousness from propofol. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2013; 110:E1142-51.
22. Cornelissen L, Kim SE, Purdon PL, Brown EN, Berde CB: Age-dependent electroencephalogram (EEG) patterns during sevoflurane general anesthesia in infants. *Elife* 2015; 4:e06513.
23. Hudson AE, Calderon DP, Pfaff DW, Proekt A: Recovery of consciousness is mediated by a network of discrete metastable activity states. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2014; 111:9283-8.
24. Lange T, Roth V, Braun ML, Buhmann JM: Stability-based validation of clustering solutions. *Neural Comput* 2004; 16:1299-323.
25. Avidan MS, Jacobsohn E, Glick D, Burnside BA, Zhang L, Villafranca A, Karl L, Kamal S, Torres B, O' Connor M, Evers AS, Gradwohl S, Lin N, Palanca BJ, Mashour GA; BAG-RECALL Research Group: Prevention of intraoperative awareness in a high-risk surgical population. *N Engl J Med* 2011; 365:591-600.
26. Lee H, Mashour GA, Noh GJ, Kim S, Lee U: Reconfiguration of network hub structure after propofol-induced unconsciousness. *Anesthesiology* 2013; 119:1347-59.
27. Uhrig L, Sitt JD, Jacob A, Tasserie J, Barttfeld P, Dupont M, Dehaene S, Jarraya B: Resting-state dynamics as a cortical signature of anesthesia in monkeys. *Anesthesiology* 2018; 129:942-58.
28. 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.
29. Kallionpää RE, Valli K, Scheinin A, Långsjö J, Maksimow A, Vahlberg T, Revonsuo A, Scheinin H, Mashour GA, Li D: Alpha band frontal connectivity is a state-specific electroencephalographic correlate of unresponsiveness during exposure to dexmedetomidine and propofol. *Br J Anaesth* 2020; 125:518-28.
30. Ching S, Cimenser A, Purdon PL, Brown EN, Kopell NJ: Thalamocortical model for a propofol-induced α -rhythm associated with loss of consciousness. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010; 107: 22665-70.
31. Palva S, Palva JM: Functional roles of alpha-band phase synchronization in local and large-scale cortical networks. *Front Psychol* 2011; 2:204.
32. Pavone KJ, Su L, Gao L, Eromo E, Vazquez R, Rhee J, Hobbs LE, Ibala R, Demircioglu G, Purdon PL, Brown EN, Akeju O: Lack of responsiveness during the onset and offset of sevoflurane anesthesia is associated with decreased awake-alpha oscillation power. *Front Syst Neurosci* 2017; 11:38.
33. Sadaghiani S, Scheeringa R, Lehongre K, Morillon B, Giraud A-L, D' Esposito M, Kleinschmidt A: Alpha-band phase synchrony is related to activity in the fronto-parietal adaptive control network. *J Neurosci* 2012; 32:14305-10.
34. Blain-Moraes S, Tarnal V, Vanini G, Bel-Behar T, Janke E, Picton P, Golmirzaie G, Palanca BJA, Avidan MS, Kelz MB, Mashour GA: Network efficiency and posterior alpha patterns are markers of recovery from general anesthesia: A high-density electroencephalography study in healthy volunteers. *Front Hum Neurosci* 2017; 11:328.

35. Hudson AE: Metastability of neuronal dynamics during general anesthesia: Time for a change in our assumptions? *Front Neural Circuits* 2017; 11:58.
36. Miskovic V, Ma X, Chou CA, Fan M, Owens M, Sayama H, Gibb BE: Developmental changes in spontaneous electrocortical activity and network organization from early to late childhood. *Neuroimage* 2015; 118:237-47.
37. Fernández A, Quintero J, Hornero R, Zuluaga P, Navas M, Gómez C, Escudero J, García-Campos N, Biederman J, Ortiz T: Complexity analysis of spontaneous brain activity in attention-deficit/hyperactivity disorder: Diagnostic implications. *Biol Psychiatry* 2009; 65:571-7.
38. Fernández A, Zuluaga P, Abásolo D, Gómez C, Serra A, Méndez MA, Hornero R: Brain oscillatory complexity across the life span. *Clin Neurophysiol* 2012; 123:2154-62.
39. McIntosh AR, Kovacevic N, Itier RJ: Increased brain signal variability accompanies lower behavioral variability in development. *PLoS Comput Biol* 2008; 4:e1000106.
40. Yap QJ, Teh I, Fusar-Poli P, Sum MY, Kuswanto C, Sim K: Tracking cerebral white matter changes across the lifespan: Insights from diffusion tensor imaging studies. *J Neural Transm (Vienna)* 2013; 120:1369-95.
41. Grayson DS, Fair DA: Development of large-scale functional networks from birth to adulthood: A guide to the neuroimaging literature. *Neuroimage* 2017; 160:15-31.
42. Supekar K, Musen M, Menon V: Development of large-scale functional brain networks in children. *PLoS Biol* 2009; 7:e1000157.

点评

儿科全身麻醉患者脑电动态功能连接的探索性研究

海军军医大学第三附属医院麻醉科 陆智杰

脑功能监测是麻醉深度监测中的热点,相关运算法则是在对脑功能正常的成人脑电数据进行回顾性分析的基础上建立的,如听觉诱发电位指数、脑电双频指数等,然而此类运算法则是否适用于儿童脑发育,目前尚不明确^[1],因此深入了解儿童清醒-麻醉状态转换过程中神经活动的变化仍具有重要的临床和科学意义。

尽管存在很多对不同意识状态下的神经活动进行研究的方法,但在过去十年中受到特别关注的一种方法是功能连接^[2]。对于正常的大脑高级认知功能,一般并不仅仅是单独的某个脑区起作用,而是更加依赖于不同脑区之间的相互协同工作,因此对于不同脑区功能连接的研究对我们理解大脑的高级认知功能机制非常重要。经探索发现:大脑功能区域连接的变化已成为指示麻醉状态转变的一个指标,并已被证明可以区分麻醉药物介导的意识状态的变化。在现阶段,大多数跨意识状态的脑电功能连接研究都是在成人受试者中进行的,但最近一项在儿童受试者中进行的研究发现,与苏醒期相比,全身麻醉维持阶段的功能连接性往往降低,这表明发育脑在全麻过程中的动态功能连接模式与成人不同,且在儿童各年龄段发育过程中,仍需对其脑电功能连接的变化范式进行深入研究^[3]。

在本研究中,Michael P Puglia 等人进行了一项单中心、前瞻性的横断面研究^[4]。该研究分析了在密歇根医学院 50 名接受全身麻醉手术的 8 岁-16 岁的健康(美国麻醉医师协会分级为 I 级或 II 级)儿童从术前到意识恢复期间采集的全头皮(16 通道)无线脑电图数据。使用加权相位滞后指数测量功能连接,并使用聚类分析对离散连接状态进行分类。该研究的结果表明,跨多个区域和频段的功能连接变化与麻醉状态转换相关。效应量变化最大的区域和频段包括前额-额叶区 α (基线期 0.070 [0.049, 0.101] vs. 维持期 0.474 [0.286, 0.606]; $P<0.001$) 和 θ (基线期 0.038 [0.029, 0.048] vs. 维持期 0.399 [0.254, 0.488]; $P<0.001$),以及顶枕区 α (基线期 0.171 [0.145, 0.243] vs. 维持期 0.089 [0.055, 0.132]; $P<0.001$)。与假设相反,全身麻醉维持阶段的连接模式以稳定的 θ 和 α 前额叶和 α 额叶顶叶连接为主,并表现出较高的群集间相似性($r=0.75-0.87$)。综上所述,儿童全麻状态与脑电功能连接模式变化相关,但与成人不同的是,儿童功能连接模式的变化似乎是稳定的,而不是动态的。具体来说,在全身麻醉的维持阶段,脑电连接模式始终由前额叶 θ 和 α 及额叶-顶叶 α 连接主导,并表现出较高的模式间相似性。

参考文献

1. Rigouzzo A, Khoy-Ear L, Laude D, Louvet N, Moutard ML, Sabourdin N, Constant I. EEG profiles during general anesthesia in children: A comparative study between sevoflurane and propofol. *Paediatr Anaesth*. 2019 Mar;29(3):250-257. doi: 10.1111/pan.13579. Epub 2019 Feb 12. PMID: 30614153.
2. Tang CY, Ramani R. Functional Connectivity and Anesthesia. *Int Anesthesiol Clin*. 2016 Winter;54(1):143-55. doi: 10.1097/AIA.0000000000000083. PMID: 2665514.
3. Pappas I, Cornelissen L, Menon DK, Berde CB, Stamatakis EA. δ -Oscillation Correlates of Anesthesia-induced Unconsciousness in Large-scale Brain Networks of Human Infants. *Anesthesiology*. 2019 Dec;131(6):1239-1253. doi: 10.1097/ALN.0000000000002977. PMID: 31567366.
4. Puglia MP, Vlisides PE, Kaplan CM, Jewell ES, Therrian M, Mashour GA, Li D. Constrained Functional Connectivity Dynamics in Pediatric Surgical Patients Undergoing General Anesthesia. *Anesthesiology*. 2022 Jul 1;137(1):28-40. doi: 10.1097/ALN.0000000000004221. PMID: 35363264.

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

临床实践中的神经肌肉定量监测：专业实践变革倡议

Quantitative Neuromuscular Monitoring in Clinical Practice: A Professional Practice Change Initiative

Wade A. Weigel, Barbara L. Williams, Neil A. Hanson, C. Craig Blackmore, Randy L. Johnson, Cer.A.T., Gary M. Nissen, Andrew B. James, Wyndam M. Strodbeck

翻译：海军军医大学附属第三医院麻醉科 王贝 陶坤明；审校：上海东方肝胆外科医院麻醉科 缪雪蓉

编辑视角

关于本话题的已知内容

- 定量监测（四个成串刺激比）是评估神经肌肉阻滞恢复的权威标准。
- 我们将肌松残余定义为四个成串刺激比 < 0.90 ，常见于围术期给予非去极化神经肌肉阻滞药物的患者。
- 肌松残余的拮抗不足与术后并发症的发病率和死亡率相关。
- 尽管不少专业协会的指南倡导应用定量神经肌肉监测对神经肌肉阻滞药物的使用进行管理，但临床上却鲜有采纳。

本文提出的新观点

- 这项专业实践变革倡议的目标是：记录所有使用非去极化神经肌肉阻滞剂的患者术后的四个成串刺激比 ≥ 0.90 的情况。
- 这项关于对四个成串刺激比进行记录的回顾性评估，促使术后患者四个成串刺激比 ≥ 0.90 的比率从 2016 年 11 月的 1% (2/172) 提高到 2020 年 12 月的 93% (250/269)。
- 达到该终点不仅需要在每个手术室配置一个定量监测仪，还需要进行持续的培训和随访总结。

摘要

背景：

定量神经肌肉监测可以有效避免患者术后出现肌松

残余。在本研究中作者实施了一项实践改进措施，即在所有患者中已有记录的四个成串刺激比 ≥ 0.90 ，可以减少肌松残余从而改善患者预后。

方法：

作者利用所有手术室的仪器设备、教学视频、定量监测仪以及实时报警的临床决策支持程序，并启动了持续的专业实践指标监测。这是一项针对拔管前记录的四个成串刺激比 ≥ 0.90 患者的回顾性研究分析（2016 年 -2020 年）。本研究通过人工评估麻醉记录单了解患者的神经阻滞管理情况，同时搜索外科电子病历来了解患者特征和预后。

结果：

通过对整个计划实施前后的情况进行统计，我们发现美国麻醉医师协会分级为 III 级 -V 级的门诊患者的数量有所增加、罗库溴铵的使用的平均剂量有所增加、且肌肉神经阻滞前四个成串刺激计数 < 4 的患者例数增多。在人工审查的麻醉记录单 ($n=2,807$) 中，四个成串刺激比 ≥ 0.90 的患者比例显著增加，由 2016 年 11 月的 1% (2/172) 上升至 2020 年 12 月的 93% (250/269)。在计划实施后期，即 2020 年 2 月 1 日 -2020 年 12 月 31 日期间，四个成串刺激比 ≥ 0.90 的患者神经肌肉阻滞剂的使用情况为：70% 的患者使用舒更葡糖钠 (650/935)、21% 使用新斯的明 (195/935)、10% 不使用阻滞剂 (90/935)。在已进行检索的电子病例 ($n=20,181$) 中，计划实施后患者在麻醉后监护复苏室 (postanesthesia care unit, PACU) 停留的时间缩短 (7% 的差异；中位数 [分钟] [四分位距]，73 [55, 102]-68 [49, 95]； $P<0.001$)，肺部并发症减少 (43% 的差异；94/4,138 [2.3%]-23/1,817 [1.3%]； $P=0.010$ ；-1.0% 差异 [95% 置信区间，-1.7% -

-0.3%], 住院天数缩短 (中位数 [天数] [四分位距], 3[2, 5]-2[1, 4]; $P<0.001$)。

结论:

在这项专业的实践变革倡议中, 临床数据提示 93% 的患者术后四个成串刺激比 ≥ 0.90 。肌力恢复数据为中间结局指标, 仅为影响患者预后的众多因素之一。

(ANESTHESIOLOGY 2022; 136:901-15)

众所周知, 神经肌肉阻滞药物的使用可能导致患者术后发生肌力减退。尽管在麻醉管理方面已取得重大成果, 但仍有近一半的患者在进入 PACU 后出现肌松残余, 即四个成串刺激比 < 0.90 ^[1]。

临床医生常采用各种方法来判断神经肌肉阻滞药物的阻滞效果是否已经消退, 其中大多数方法的灵敏度较低^[2,3]。凭给药时间进行判断的办法并不可靠, 因为所有神经肌肉阻滞药物作用于个体的时间都存在差异。例如, 单剂次罗库溴铵的作用时间可能超过 2 小时^[4]。同时, 凭借抬头和握手等检查动作缺乏判断肌松残余所需的敏感性和特异性^[5,6]。周围神经四个成串刺激的主观无衰减监测也受到限制, 因为四个成串刺激需恢复到 0.40 以上才能分辨。即使在研究环境中进行主观监测优化, 仍有超过 1/3 的患者会出现肌松残余^[7]。

肌松残余会导致患者 PACU 停留时间延长^[8]、PACU 需氧量增加^[9]、气道塌陷^[10]、气道阻塞^[11]、PACU 严重缺氧以及影响患者的麻醉复苏质量^[12]。此外, 神经肌肉阻滞药物的使用及其假定拮抗不充分与患者术后缺氧、二次插管和非计划入住重症监护室 (intensive care unit, ICU)^[13]、术后肺部发生并发症^[14,15]、PACU 和住院时间延长^[16] 以及死亡率增加均相关^[17]。

无论是专业协会的安全教育和指导, 还是使患者从麻醉后瘫痪状态中完全恢复意识的临床实践, 麻醉医生始终将患者的安全放在首位。美国食品药品监督管理局 (银泉, 马里兰) 已经批准了可测量四个成串刺激比 (定量监测) 的设备, 此设备可提供可重复的、准确的肌松监测。临床研究中使用的临界值是拇内收肌的四个成串刺激比为 0.90^[5]。一项研究证明, 将定量监测纳入实践可在一定程度上减少肌松残余。在该项研究中, 当恰当使用定量监测时, PACU 插管率也会随之减少^[18,19]。

本研究旨在开发一种符合临床实际的流程: 通过定量监测 (即四个成串刺激比 ≥ 0.90) 确保所有使用非去

极化神经肌肉阻滞药物的患者均可从肌松状态中完全恢复。四个成串刺激比 ≥ 0.90 可以自然达成, 也可以通过给予舒更葡糖钠或新斯的明达成。因此, 我们在科室内部采取了专业实践改进措施, 以便实现在所有患者中记录到四个成串刺激比 ≥ 0.90 的目标。我们的最终目标是——通过减少术后肌松残余改善患者的预后。

材料和方法

此研究获得了弗吉尼亚梅森医疗中心 (西雅图, 华盛顿州) 伦理审查委员会的批准, 作为专业实践计划的一部分推动实施。本研究无需获得参与者的书面知情同意。弗吉尼亚梅森医疗中心是一家拥有 300 张床位和 28 间手术室的市级医院。麻醉科团队由 38 名麻醉医师、27 名麻醉住院医师、5 名麻醉研究员、30 名麻醉护士和 19 名麻醉技师组成。本研究报告是在质量改进报告书写标准 (Standards for Quality Improvement Reporting Excellence, SQUIRE) 2.0 报告指南的指导下撰写的。

我们科室的传统是: 在循证医学的基础上进行麻醉管理, 因此, 在整个计划过程中均可实施神经肌肉阻滞药物拮抗方案。本研究的干预措施包括教育措施、监测设备的验证、设备成本评估、所有房间配置肌松定量监测器、教学视频的制作和发行、效果反馈以及实时自动麻醉图表提示。

实施前

2016 年, 我们科室各个手术室均配有周围神经刺激器 (DigiStim II [神经技术, CCR 医疗公司, 美国] 和 EZ Stim II [Lifetech International, 美国])。彼时可供选择的肌松监测器包括单轴加速肌电成像技术, 即 TOF-Watch SX (Organon, 爱尔兰) 和 IntelliVue NMT (飞利浦, 荷兰)。2017 年 7 月引进三轴加速肌电成像技术 Stimpod 450 \times 监测器 (Xavant Technologies, 南非)。2018 年 7 月引进肌电图成像技术 TwitchView 监测器 (Blink Device Company, 美国)。表 1 汇总了可用设备的情况。本科室网站公示了神经肌肉阻滞药物管理指南。研究于 2016 年 11 月开始, 并于 2016 年 4 月更新了 1995 年指南供参考 (补充数字内容 1 图 1, <http://links.lww.com/aln/C810>)。该指南虽然将定量监测确定为公认的评估标准, 但是仅利用拇内收肌周围神经刺激器辅助主观评估方法进行拮抗指导。单靠临床体征 (如 5 秒抬头) 被认为不可靠。在四个成串刺激计数达到 1 和 2 时可以使用更高剂量的新斯的明拮抗 (分别为

表 1. 2016 年 -2020 年可供应的设备

年份	设备	位置 / 可用性
2016	DigiStim II 和 EZ StimII 周围神经刺激器	所有手术室
	TOF-Watch SX 神经肌肉监测器	可用
	智能的 NMT 神经肌肉监测器	可用
2017	Stimpod 450× 神经肌肉监测器	可用
2018	TwitchView 神经肌肉监测器	可用
2019	Stimpod 450× 和 TwitchView 神经肌肉监测器	所有手术室

设备制造商包括神经技术公司, CCR 医疗公司 (DigiStimII; 美国); 生命技术国际 (EZStimII; 美国); Orgnon (TOF-WatchSX; 爱尔兰); 飞利浦 (智能软件 NMT; 荷兰)、Xavant 技术公司 (Stimpod450×; 南非) 和 Blink 设备公司 (TwitchView; 美国)。

50 mcg/kg 和 60 mcg/kg), 但建议在给药前观察进一步的恢复情况。也可在四个成串刺激计数达到 3 时使用新斯的明拮抗 (50 mcg/kg), 但仍建议在给药前进行观察。我们认为, 四个成串刺激计数达到 4 是给药的最佳时机, 伴衰减时建议新斯的明的给药剂量为 40 mcg/kg, 不伴衰减时建议给药 20 mcg/kg。2018 年更新的指南有所不同, 它明确了定量监测和补充管理相关的细节 (补充数字内容 2 图 2, <http://links.lww.com/ALN/C811>)。拔管前肌肉加速度描记 (acceleromyography, AMG) 四个成串刺激比 ≥ 1 或肌电图比率四个成串刺激比 ≥ 0.90 。若这些指标能自然实现, 则不建议拮抗用药。仅在四个成串刺激计数达到 4 推荐使用新斯的明进行拮抗; 在其他情况下, 应继续观察或使用舒更葡糖钠。尽管我们推荐在复苏时间充足时 (10 分钟 -20 分钟) 使用新斯的明, 但在四个成串刺激计数达到 4 时拮抗药物的选择仍由麻醉医生自行决定。

肌松定量监测的实施

为启动该研究, 新科室领导于 2018 年同意采购必要设备。2019 年 10 月 4 日, 所有手术室均配备了肌松定量监测器。监测器的选择主要基于以下几个内容: 内部试验、科室内部的使用反馈、非正式审查和成本。最初, 我们考虑采用单一监测器降低成本, 但由于大家在两种监测器之间难以取舍, 我们改变了想法。根据收到的报价, 我们对 28 个手术室进行了成本预测。尽管 Stimpod (1,250 美元) 的购买成本低于 TwitchView (1,995 美元), 但最终决定我们是否购买的因素是预计的一次性消耗成本。TwitchView 一次性耗材 (20 美元 / 例 -25 美元 / 例) 与在其他刺激器上使用的现成的、低成本的心电图电极片形成了鲜明的对比。我们通过每个手术室既往病例量数据对其每年的耗材成本进行了估计, 并向科室提交了耗材成本的预测报告, 可支持 3 个 -5 个 Twitchviews (分别为 28,800 美元 / 年和 48,000 美元 / 年)。然而科室想

更好地节省耗材, 于是购买了 4 个 TwitchView 放在可重复利用的房间 (如机器人手术房间、心脏手术房间), 将 Stimpod 刺激器置于其他 24 个位置。麻醉医生可根据需求选择每种类型的额外监测器。

教育、提醒和效果反馈

我们在 2019 年 12 月开发并发布了有关 Stimpod 和 TwitchView 操作方法的教学短视频。视频对各种技术 (加速肌电图和普通肌电图) 进行了诠释, 详细介绍了如何在患者身上放置电极以及每种设备的菜单项。我们在 2020 年 6 月 1 日启动了智能麻醉管理器 (Perimatics LLC, 美国) 的自动警报功能。智能麻醉管理器是一种临床决策支持系统, 它结合了术前和术中数据, 向医师提供实时提醒并指导治疗。该应用为各种临床领域提供决策支持提醒, 包括血糖控制、恶心预防、抗生素输注、血压管理和肌松拮抗等。肌松拮抗提醒是由非去极化神经肌肉阻滞药物之后的拮抗给药图表触发的。遇到拮抗药物使用 5 分钟后未进行记录的情况, 将触发警报提醒医生记录四个成串刺激比相对应的值; 在进行识别操作之后或 3 分钟以后, 警报消失。若患者使用非去极化神经肌肉阻滞药物, 但记录拔管时没有对四个成串刺激比的值进行记录, 则会触发警报提醒记录四个成串刺激比所对应的值。为了优化麻醉医生的识别操作的同时避免警报疲劳, 我们根据临床医生的反馈对警报参数进行了定制。

从 2019 年 6 月开始, 定期向所有麻醉医生汇报科室四个成串刺激比的实施情况, 相关情况通过全科室人员和电子邮件发送, 邮件内详细介绍了目前取得的成果和存在的不足。2020 年 1 月, 科室领导宣布, 从本年 7 月起, 四个成串刺激比将作为持续评估实践结果的指标。随后, 我们所在医院的认证委员会要求所记录的四个成串刺激比病例占有所有病例的 70% 以上, 低于这一门槛的临床医师需要采取相应纠正措施。

人工审查麻醉记录单：计划的实施跟踪

通过人工审查麻醉记录单，对肌松定量监测的实施情况进行追踪。人工审查麻醉记录单是一种劳动密集型工作，而我们目前的人员有限。预计审查每张记录单的时间是2分钟-5分钟。需要花费更多时间核查信息缺失病例的多个监控和评论记录，才能得出信息缺失的结论。我们最初预计每年有9个时间点可以对两组数据进行评估，在权衡时间要求和足量数据需求后最终决定：于每个时间点对病例进行评估——两周约有200例，共计1,800例，麻醉记录数据审查员需花费60小时-150小时不等的时间进行核查。从2016年11月，即我们采用电子麻醉图表1个月后开始首次审查。2017年和2018年期间对6月和11月的记录进行了审查。同时对2019年6月和10月的记录进行了审查，因为2019年10月4日所有手术室均配备了定量监测器。对2020年1月、3月、6月、9月和12月的记录进行了审查，以便在对所有病例进行定量监测后，更密切地跟踪其实施带来的变化（图1）。麻醉记录审查过程始于识别罗库溴铵或顺阿曲库铵的用药记录，这是我们科室使用的两

种非去极化的神经肌肉阻滞药物。琥珀胆碱联合低剂量罗库溴铵（< 10 mg）的病例不纳入统计。在苏醒记录中证实了拔管的情况。其他收集的数据包括体重、神经肌肉阻滞药物总剂量、拮抗药物总剂量、拮抗前的四个成串刺激计数以及肌力恢复的评估情况。肌力恢复评估包括体征、周围神经刺激辅助的主观评估和定量评估。在所记录的多种评估方法的麻醉记录中，仅记录最高的四个成串刺激比率相关的方法。最敏感的是100 Hz的强直刺激（四个成串刺激比 $\geq 85\%$ ），其次是无衰减的双脉冲刺激（四个成串刺激比 $\geq 60\%$ ）、无衰减的四个成串刺激（四个成串刺激比 $\geq 40\%$ ）、无衰减的50 Hz的强直刺激（四个成串刺激比 $\geq 40\%$ ）和四个成串刺激单独计数^[5]。任何无衰减的评估都被认为比有衰减的评估更为敏感。只有在没有进行其他任何评估的情况下，才只记录肢体体征。记录的体征包括出现3次5秒抬头和5秒手臂抬高（2017年6月和2019年10月为5秒抬头，2018年6月为5秒抬臂）。我们实施此项专业实践改进措施的目的是将主观测量转化为定量监测，所以我们收集报告了所有的主观测量。

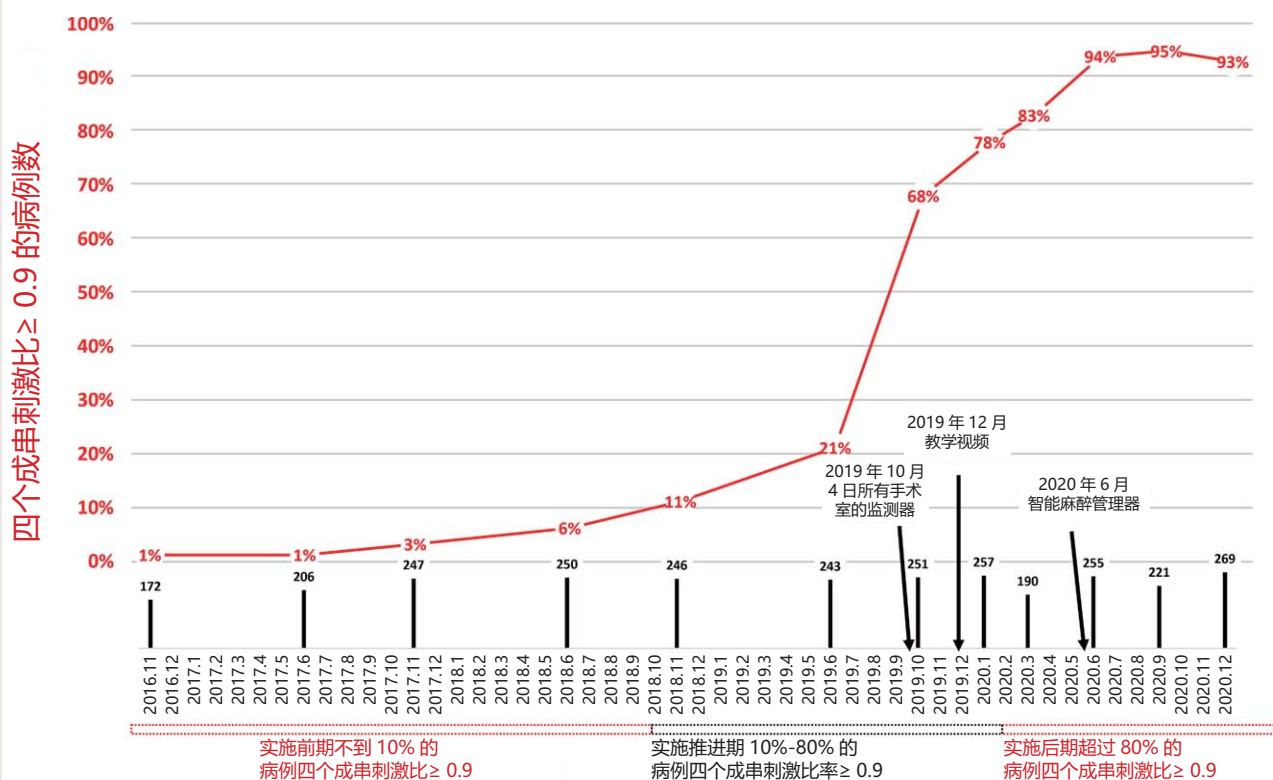


图1. 2016年-2020年四个成串刺激比 ≥ 0.9 的病例数据趋势分为三个阶段：实施前期（不到10%的病例记录的四个成串刺激比 ≥ 0.9 ）；实施推进期（10%-80%的病例记录的四个成串刺激比 ≥ 0.9 ）；实施后期（80%以上的病例记录的四个成串刺激比 ≥ 0.9 ）。红色线条及数值表示麻醉记录单上记录的四个成串刺激比 ≥ 0.9 的病例百分数。黑色柱状及数字表示在每两周的时间内人工回顾的记录数量。

电子病历数据库：普通外科手术人群的结局

为了对此项回顾性观察研究的结果进行评估，我们还在线上检索了 2016 年 1 月 -2020 年 12 月期间所有接受神经肌肉阻滞药物治疗患者的病历。数据库中涉及罗库溴铵、顺阿曲库铵、新斯的明或舒更葡糖钠药物医嘱的所有病例均符合条件。我们排除了 18 岁以下患者的病历。通过病历检索不能确定给予琥珀胆碱之前非去极化神经肌肉阻滞药物用于减轻肌束震颤的情况，因此排除了使用罗库溴铵剂量 $< 10 \text{ mg}$ 的病历。在检索功能方面，没有可靠的方法可以对在手术室拔管后转到 ICU 的患者和持续插管转到 ICU 的患者进行区分。我们对检索策略进行了探索（在转到 ICU 之前 PACU 停留阶段），但仍无法做到准确检索。因此，在住院期间的任何时间点曾在 ICU 停留的患者（有 ICU 记录显示）或接受过心脏手术的患者均排除在数据库之外。对于在一天内进行两次手术的患者，我们只分析了第一次手术的数据。PACU 住院时间由从 PACU 准备出院时间和从 PACU 出院时间决定。本机构的 PACU 出院准备标准包括：Aldrete 评分 8 分 -10 分；气道通畅；室内空气或吸氧时氧饱和度 $> 92\%$ ；血流动力学稳定；温度 $> 36^\circ\text{C}$ ；患者定向或心理状态恢复；阻滞平面 T8 或以下并消退；运动 / 感觉功能恢复；疼痛得到充分控制和 / 或恢复到基线疼痛水平；无主动呕吐；无膀胱潴留；手术部位敷料固定可靠；以及所有管路通畅。将 PACU 停留时间 > 720 分钟排除分析。术后肺部并发症采用国际疾病分类定义的第十版出院代码，与之前的肌松残余的研究一致^[13,20]（补充数字内容 3 表 1，<http://links.lww.com/ALN/C812>）。同时还收集了住院时间、出院安排和再入院数据。

人工麻醉记录单与电子病历数据库的差异

这两组数据有着根本的不同，因为有些数据只能在某一种麻醉记录中提取到。人工麻醉记录审查的主要目的是通过建立四个成串刺激比值的基线，然后根据时间的变化记录对我们专业实践改进措施的实施情况进行跟踪。由于这种手动检索策略中的记录数量有限，我们并无足够数据对罕见患者的预后进行评估（如伴有肺部并发症）。为了更好地了解患者的预后，我们对在同期使用神经肌肉阻滞药物的手术患者进行了电子病例检索。这种电子检索的价值是基于这样一个假说，即在较小的人工审查麻醉记录数据库和较大的电子搜索图表数据库之间出现的四个成串刺激比的记录类似。这些数据库之间的一个重要区别是由人工审查的麻醉记录包括在手术

结束时拔管转移到 ICU 的患者。插管转至 ICU 的患者在人工麻醉记录搜索中可识别并移除。电子病例数据库中并不包含 ICU 患者。

统计分析

在本研究中样本观察方便，没有使用统计功效分析对样本量进行指导。人工审查的麻醉记录的样本量受到审查员可用性的限制。连续变量均值比较采用 t 检验，干预前后比例比较采用卡方检验。采用非参数 Mann-Whitney U 检验对非正态分布的连续变量中位数进行比较。使用 StataMP16 (Stata Corp., 美国) 进行统计学分析。分析主要比较了干预前后的数值。所有 P 值均为双尾型，我们将统计学显著性意义定义为 $P < 0.05$ 。若为非正态分布，患者和手术特征的数据则以数字（百分比）、平均值 \pm 标准差或中位数及四分位距表示。百分比变化通过干预后与干预前的差值除以干预前的值确定。我们承认，多重比较可能会导致错误的显著性结果。本研究提供了实际的 P 值，方便读者对虚假结论的可能性进行判断。值得注意的是，即使对如 Bonferroni 检验等多重比较进行保守调整，许多关联也会被认为是具有显著性的。本研究的数据分析和统计计划在获得数据后进行编写。理想情况下，我们将使用中断的时间序列对这些数据进行分析，并根据已知的混杂因素进行调整。然而，我们的干预并不是在单一的时间点发生的，而是分阶段进行的，我们无法在调整协变量的时间序列回归中建模，因此选择了一个简单的前 / 后策略来描述观察到的样本在不同时间的差异。

结果

执行情况图显示在 2016 年 -2020 年，记录到四个成串刺激比值 ≥ 0.90 的病例百分比逐步增长（图 1）。人工审查的麻醉记录单 ($n=2,807$) 显示，2016 年 11 月，172 例中有 2 例（1%）记录了四个成串刺激比 ≥ 0.90 ，而到 2018 年 11 月时 246 例中有 26 例（11%）记录了四个成串刺激比。2019 年 10 月 4 日在所有手术室定量监测器的引入与记录中的最大增量的变化有关，即从 2019 年 6 月的 243 例中的 50 例（21%）增加到 2019 年 10 月 251 例中的 170 例（68%）。在 2020 年 12 月，269 例病例中有 250 例（93%）记录到了四个成串刺激比值 ≥ 0.90 。

实施对四个成串刺激比 ≥ 0.90 进行记录的时间分为：实施前期（记录数不到 10% [2016 年 10 月 1 日 -2018 年 9 月 30 日]）、实施推进期（记录数达 10%-80% [2018

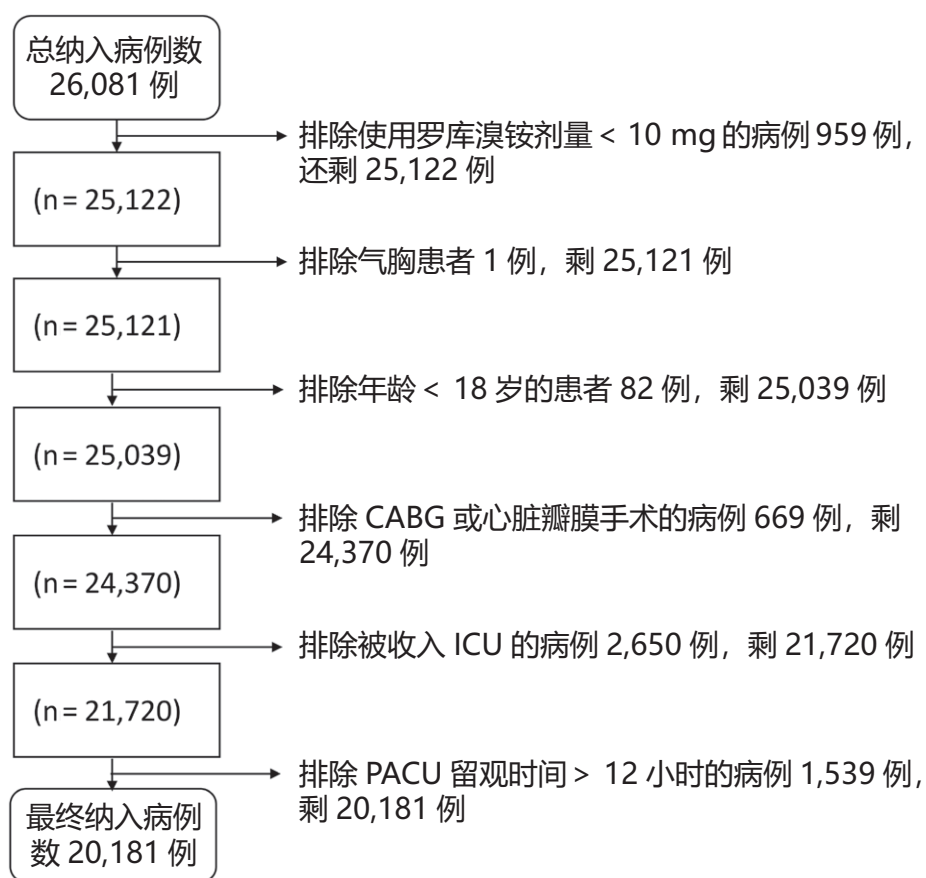


图 2. 电子病例检索流程图显示初始手术量、病例排除标准和最终手术量。CABG，冠状动脉搭桥术；PACU，麻醉后监护复苏室。

年 10 月 1 日 -2020 年 1 月 31 日] 和实施后期（记录数达 80% 以上 [2020 年 2 月 1 日 -2020 年 12 月 31 日]）。该划分对主观评估（没有定量监测、实施前）和定量监测（实施后）进行了比较。我们手动审查了 2,807 份麻醉记录：875 份记录于实施前期、997 份记录于实施推进期、935 份记录于实施后期。我们通过电子检索的办法对 20,181 份病例进行了检索：9,034 份记录于实施前期、6,990 份记录于实施推进期以及 4,157 份记录于实施后期。电子病例检索流程图如图 2 所示。我们的数据包括人工审查麻醉记录数据库的特有的信息（ $n=538$ ）、电子病例数据库特有的信息（ $n=17,912$ ）以及两个数据库内均存在的信息（ $n=2,269$ ），共计有 20,181 份电子病例和 2,807 份经过人工审查的麻醉记录。

表 2 显示了来自两个数据库实施记录前后的患者人口统计数据、手术特征、神经肌肉阻滞药物的使用情况、拮抗的使用情况和手术信息。两组数据库的患者类型在实施前后没有差异。在电子病例数据库中，与计划实施前期相比，后期术后住院患者较少：实施前期 9,034 例

中有 4,138 例（46%），实施后期为 1,817 例（44%）；且手术持续时间增加：实施前期平均时间为 125 分钟 \pm 88 分钟，实施后期平均时间为 130 分钟 \pm 99 分钟。在两个数据库中，实施后期的美国麻醉医师协会（绍姆堡，伊利诺伊州）分级为 III 级 -V 级、使用罗库溴铵和使用舒更葡糖钠的患者更多。在麻醉记录数据库中，实施前期 875 例患者（3%）中有 26 例发生自发性肌松恢复，实施后期 935 例中有 90 例（10%）发生自发性肌松恢复。在麻醉记录数据库中，实施后期（2020 年 2 月 1 日 -2020 年 12 月 31 日）使用舒更葡糖钠（650 [70%]）、新斯的明（195 [21%]）或无拮抗（90 [10%]）在 92% 的患者中达到了四个成串刺激比 ≥ 0.90 。图 3 显示了拮抗药物使用随时间的变化，以及麻醉数据库中自发性肌松恢复的更多记录。在电子图表数据库中，自发性肌松恢复的记录也发生了类似的变化：实施前期 9,034 例中有 362 例（4%），实施后期 4,157 例中有 413 例（10%）（表 2）。在实施后期（2020 年 2 月 1 日 -2020 年 12 月 31 日）的病例中，电子病例数据库记录显示：69% 的病例曾使

表 2. 患者的人口统计学特征、手术特征、神经肌肉阻滞剂和拮抗药物的使用以及手术信息

	实施前期 (2016 年 10 月 1 日 - 2018 年 9 月 20 日)	实施后期 (2020 年 2 月 1 日 - 2020 年 12 月 31 日)	P 值
手术患者例数			
麻醉记录	875	935	
电子病例	9,034	4,157	
年龄, 岁			
麻醉记录, 平均数 ± 标准差	58.3±16.1	58.0±16.4	0.666
电子病例, 中位数 [四分位距]	59.3[45.4, 69.0]	59.6[45.4, 70.2]	0.026
患者类型, n (%)			
麻醉记录	女性患者: 465/875 (53%) ; 男性患者: 410/875 (47%)	女性患者: 535/935 (57%) ; 男性患者: 400/935 (43%)	0.081
电子病例	女性患者: 5,176/9,034 (57%) ; 男性患者: 3,858/9,034 (43%)	女性患者: 2,428/4,157 (58%) ; 男性患者: 1,729/4,157 (42%)	0.228
入院类型, n (%)			
麻醉记录			0.055
住院患者	431/875 (49%)	449/935 (48%)	
留观患者	2/875 (0.2%)	11/935 (1.2%)	
门诊患者	442/875 (51%)	475/935 (51%)	
电子病例			<0.001
住院患者	4,138/9,034 (46%)	1,817/4,157 (44%)	
留观患者	25/9,034 (0.3%)	53/4,157 (1%)	
门诊患者	4,871/9,034 (54%)	2,287/4,157 (55%)	
患者服务, n (%)			
麻醉记录			0.138
普通外科	312/875 (36%)	331/935 (35%)	
妇科	74/875 (8%)	81/935 (9%)	
耳鼻喉科	94/875 (11%)	72/935 (8%)	
其他科室	395/875 (45%)	451/935 (48%)	
电子病例			< 0.001
普通外科	3,558/9,034 (39%)	1,620/4,157 (39%)	
妇科	1,024/9,034 (11%)	361/4,157 (9%)	
耳鼻喉科	951/9,034 (11%)	342/4,157 (8%)	
其他科室	3,501/9,034 (39%)	1,834/4,157 (44%)	
ASA 分级, n (%)			
麻醉记录			< 0.001
I 级	90/875 (10%)	60/935 (6%)	
II 级	485/875 (55%)	457/935 (49%)	
III 级	266/875 (30%)	367/935 (39%)	
IV 级或 V 级	16/875 (2%)	50/935 (5%)	
未分级	18/875 (2%)	1/935 (0.1%)	
急诊	18/875 (2%)	35/935 (4%)	
电子病例			< 0.001
I 级	914/9,034 (10%)	324/4,157 (8%)	
II 级	5,439/9,034 (60%)	2,190/4,157 (53%)	
III 级	2,584/9,034 (29%)	1,562/4,157 (38%)	
IV 级或 V 级	97/9,034 (1%)	81/4,157 (2%)	

表 2. 续表

	实施前期 (2016 年 10 月 1 日 - 2018 年 9 月 20 日)	实施后期 (2020 年 2 月 1 日 - 2020 年 12 月 31 日)	P 值
未分级	0/9,034 (0%)	0/4,157 (0%)	0.063
急诊	237/9,034 (3%)	133/4,157 (3%)	
入院类型, n (%)			
麻醉记录			0.936
急诊	44/875 (5%)	46/935 (5%)	
限期	69/875 (8%)	78/935 (8%)	
择期	762/875 (87%)	811/935 (87%)	0.246
电子病例			
急诊	535/9,034 (6%)	254/4,157 (6%)	
限期	550/9,034 (6%)	223/4,157 (5%)	< 0.001
择期	7,949/9,034 (88%)	3,680/4,157 (89%)	
神经肌肉阻滞剂, n (%)			
麻醉记录			< 0.001
顺阿曲库铵	93/875 (11%)	17/935 (2%)	
罗库溴铵	782/875 (89%)	918/935 (98%)	
电子病例			< 0.001
顺阿曲库铵	791/9,034 (9%)	48/4,157 (1%)	
罗库溴铵	8,243/9,034 (91%)	4,109/4,157 (99%)	
拮抗类型, n (%)			
麻醉记录			<0.001
新斯的明	715/875 (82%)	195/935 (21%)	
舒更葡萄糖钠	134/875 (15%)	650/935 (70%)	
无拮抗	26/875 (3%)	90/935 (10%)	<0.001
电子病例			
新斯的明	7,295/9,034 (81%)	865/4,157 (21%)	
舒更葡萄糖钠	1,377/9,034 (15%)	2,879/4,157 (70%)	<0.001
无拮抗	362/9,034 (4%)	413/4,157 (10%)	
手术时间, 分钟 (平均值 ± 标准差)			
麻醉记录	141±101*	139±114†	0.804
电子病例, 中位数 [四分位距]	125±88	130±99	0.004

本表包括两个数据库：人工麻醉记录回顾 (n=2,807) 和电子搜索病例 (n=20,181)。仅显示实施前期和实施后期的数据；实施推进期数据见补充数字内容 4 表 2 (<http://links.lww.com/ALN/C813>)。连续变量用中位数 [四分位距] 表示；分类变量用数值 (%) 表示。

采用 Mann - Whitney U 检验确定连续变量的 P 值，卡方检验确定分类变量的 P 值。

*N=843, †N=908。

ASA, 美国麻醉医师协会。

用舒更葡萄糖钠 (4,157 例中有 2,879 例)、21% 曾使用新斯的明 (4,157 例中有 865 例) 和 10% 未使用拮抗药 (4,157 例中有 413 例)。在电子病例数据库中，实施后期的患者的年龄较大，妇科和耳鼻喉科病例较多，住院患者较少。值得注意的是，人工麻醉记录人群并不是电子病例人群的一个子集。在人工麻醉记录数据库中，2,807 例中有 523 例 (19%) 无法从电子病例数据库中查询到记录。在麻醉记录数据库中，住院患者更多 (73%

vs. 44%)，其中包括 ICU 患者。

表 3 显示了人工审查麻醉记录数据库计划实施前后的数据变化情况。下述几个方面在计划实施前后无差异：体重；使用顺阿曲库铵或新斯的明的平均剂量；使用新斯的明或舒更葡萄糖钠前四个成串刺激计数的中位数；或使用新斯的明或舒更葡萄糖钠或自然拮抗后的平均四个成串刺激比。罗库溴铵的平均剂量；四个成串刺激计数的中位数；四个成串刺激计数小于 4 的患者数占总患者数

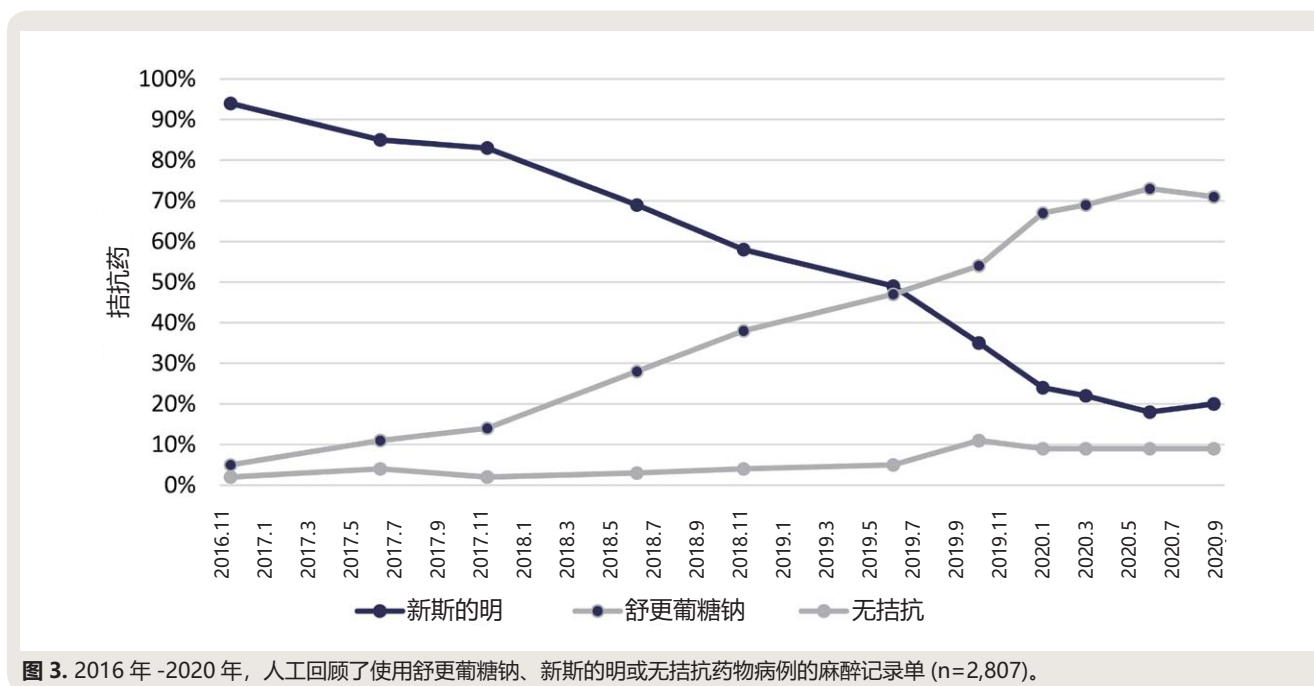


图 3. 2016 年 -2020 年, 人工回顾了使用舒更葡萄糖钠、新斯的明或无拮抗药物病例的麻醉记录单 (n=2,807)。

的百分比, 四个成串刺激前计数值缺失, 拮抗后四个成串刺激比大于或等于 0.90, 以及拮抗后四个成串刺激比小于 0.90 的患者数占总患者数的百分比在实施后期增加。四个成串刺激比记录值 ≥ 0.90 的病例数由实施前期的 3% (875 例中有 29 例) 增加到实施后期的 92% (935 例中有 856 例)。与计划实施前相比, 实施后期药物拮抗前四个成串刺激计数等于 4 的患者更少, 且舒更葡萄糖钠的平均使用剂量在实施后期更低。在 2016 年 11 月, 主要采用的是主观评估法 (172 例中有 146 例 [85%]), 但到了 2020 年 12 月, 主要采用的是已有记录的四个成串刺激 ≥ 0.90 的定量监测法 (270 例中有 250 例 [93%]; 图 4)。

从电子病例检索中获得的患者结果数据见表 4。在实施后期, 患者从到达 PACU 到准备出室的时间缩短 (总体差异为 2%; 中位数 [分钟] [四分位距], 78 [57,110]-76 [54,107]; $P<0.001$; 住院患者差异 7%; 中位数 [分钟] [四分位距], 73 [55,102]-68 [49,95]; $P<0.001$)。从到达 PACU 到出室时间也同样缩短 (总体差异为 4%, 中位数 [分钟] [四分位距], 97 [72,136]-93 [69,129]; $P<0.001$)。术后肺部并发症发生率减少 (总体差异 42%; 9,034 例中有 104 例 [1.2%]-4,157 例中有 28 例 [0.7%]; $P=0.011$; -0.5% 差异 [95% 置信区间, -0.8% - -0.1%]) 在住院患者中 (43% 差异; 4,138 例中有 94 例 [2.3%]-1,817 例中有 23 例 [1.3%]; $P=0.010$; -1.0% 差异 [95% 置信区间, -1.7% - -0.3%])。住院天数减少 (平均住院时间 [天数] [四

分位距], 3 [2,5]-2 [1,4]; $P<0.001$)。在死亡率和再入院率方面未发现统计学差异。

补充数字内容 4 表 2 (<http://links.lww.com/ALN/C813>) 包含了患者人口统计信息。补充数字内容 5 表 3 (<http://links.lww.com/ALN/C814>) 包含了实施推进期的特定麻醉记录数据库的数据。补充数字内容 6 表 4 (<http://links.lww.com/ALN/C815>) 包含了实施推进期的电子检索病例的结果数据。补充数字内容 7 表 5 (<http://links.lww.com/ALN/C816>) 包含实施前期、实施推进期和实施后期人工检索麻醉记录中患者预后的结局数据。

讨论

在这项专业实践改进措施中, 我们在绝大多数患者中实现了四个成串刺激比 ≥ 0.90 的目标。四个成串刺激比 ≥ 0.90 的患者比率的增加是一个中间结局, 也是导致患者预后差异的许多潜在的因素之一。

对所有患者使用舒更葡萄糖钠是减少肌松残余的另一种方法。在未进行神经肌肉监测的情况下, 舒更葡萄糖钠似乎可以减少但不能完全消除残余的阻滞^[21,22]。由于麻醉医师不会常规使用神经肌肉监测, 因此一些人提倡该种单药方法^[2,20,23,24]。舒更葡萄糖钠于 2010 年引入日本, 到 2014 年已经用于约 95% 病例的拮抗。随后, 其相关的过敏反应^[25]和残余阻滞引起了广泛的关注^[21,26]。在 2019 年 1 月, 日本麻醉医师协会 (神户, 日本) 警告在没有进行神经肌肉监测的情况下使用舒更葡萄糖钠的危

表 3. 神经肌肉阻滞剂剂量、拮抗剂量、拮抗前评估和术后评估

	实验前期 (2016 年 10 月 1 日 - 2018 年 9 月 20 日)	实验后期 (2020 年 1 月 1 日 - 2020 年 12 月 31 日)	P 值
接受手术患者例数	875	935	
重量, kg (平均数 ± 标准差)	85±23	86±24	0.667
肌松阻滞剂剂量, mg (平均数 ± 标准差)			
顺阿曲库铵	21±17	22±14	0.767
罗库溴铵	69±41	75±45	0.003
拮抗四个成串刺激计数, 中位数 (四分位距)			
总体	4[3, 4]*	2[1, 4]†	<0.001
新斯的明	4[4, 4]‡	4[4, 4]§	0.118
舒更葡糖钠	2[1, 4]	2[1, 4]##	0.542
拮抗四个成串刺激计数, n (%)			
四个成串刺激计数 =4	522/875 (60%)	286/935 (31%)	<0.001
四个成串刺激计数 <4	240/875 (27%)	407/935 (44%)	<0.001
四个成串刺激计数丢失	113/875 (13%)	242/935 (26%)	<0.001
拮抗剂量, mg (平均数 ± 标准差)			
新斯的明	4±1	3±1	
舒更葡糖钠	261±123	224±104	<0.001
手术室评估, n (%)			<0.001
未记录	721/875 (14%)	13/935 (1%)	
主观评估	721/875 (82%)	48/935 (5%)	
四个成串刺激比值 ≥ 0.9	29/875 (3%)	856/935 (92%)	
四个成串刺激比值 <0.9	3/875 (0.3%)	18/935 (2%)	
四个成串刺激比值 ≥ 0.9 的病例, 平均数 ± 标准差			
新斯的明	0.95±0.14**	1.01±0.15††	0.085
舒更葡糖钠	0.95±0.05‡‡	1.05±0.16§§	0.059
无拮抗	0.95±0.07	1.07±0.17##	0.328

数据仅限于人工收集的麻醉记录数据库 (n=2,807)。仅显示实施前期和实施后期的数据; 实施推进期集的数据见补充数字内容 5 表 3(<http://links.lww.com/ALN/C814>)。采用 Mann-Whitney U 检验确定连续变量的 P 值, 采用卡方检验确定分类变量的 P 值。

*N=762。†N=693。‡N=644。§N=164。|| N=118。#N=529。**N=21。††N=186。‡‡N=9。§§N=611。|| || N=2。##N=77。

险性^[27], 不久后就开始推荐在使用肌肉松弛剂拮抗剂时进行神经肌肉监测^[28]。英国^[29]、加拿大^[30]、澳大利亚^[31]和法国^[32]的指南也提倡使用神经肌肉监测指导神经肌肉阻滞药物管理; 暂无指南建议所有患者必须使用一种特定的拮抗药物。不进行神经肌肉监测的原因包括认为没有必要、对当前做法过度自信、缺乏知识或设备、无法使用设备和 / 或不信任设备^[33,34]。现有的神经肌肉定量监测仪使用相对简便^[35], 这有助于在临床中的推广。

与普通肌电图相比, 加速肌电图可以产生更高的四个成串刺激比, 这导致一些专家推荐加速肌电图的四个成串刺激比 ≥ 1.00, 而普通肌电图的四个成串刺激比 ≥ 0.90^[1,36,37]。我们有 24 个手术室使用加速肌电图, 4 个手术室使用肌电图监测仪, 但我们的记录没有描述监测器类型, 所以我们选择了较低的临界值, 即四个成串刺

激比 ≥ 0.90。由于未能常规进行归一化和预负荷, 因此我们的原始加速肌电图四个成串刺激比在 0.90-1.00 之间可能代表不完全拮抗, 因为在大约 1/4 的无肌松患者中 Stimpod 设备显示四个成串刺激比大于 1.00^[38]。许多量化肌松残余和评估术后效果的研究采用了原始加速肌电图四个成串刺激比 ≥ 0.90 的标准, 这些都佐证了我们的方法^[4,7-9,11,12,39-41]。此外, 我们对拔管前加速肌电图测量的记录比 PACU 测量的标准更高, 因为它可以避免患者清醒时由神经刺激引起的不适^[7,39,42]。

我们分析了 PACU 从到达离开的时间, 这段时间作为患者恢复的一个评估指标, 但应该认识到 PACU 时间受到许多变量的影响。据报道, 在存在肌松残余的情况下, PACU 的停留时间较长^[8,41,43,44]。然而, 我们的肌松残余率尚不清楚, 因此 7% 的 PACU 停留减少不能确

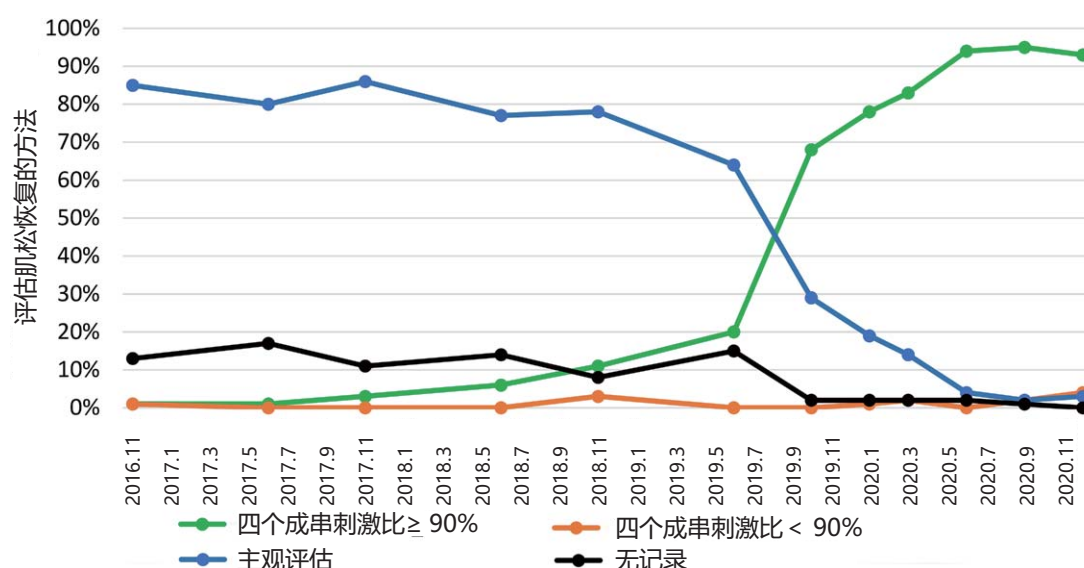


图 4. 人工回顾了 2016 年 -2020 年间的麻醉记录 (n=2,807) 中用于评估肌松恢复的方法。主观评估包括 100-Hz 强直刺激不伴衰减、双短强直刺激不伴衰减、四个成串不伴衰减、50-Hz 强直刺激不伴衰减、四个成串刺激计数达到 4、5 秒抬头、5 秒抬臂、四个成串刺激计数为 0。

定地归因于肌松残余率的减少。在 2016 年，当主观评估作为主要监测方法时，我们估计 PACU 中有 1/3 的患者可能存在肌松残余^[45]。2019 年 6 月，我们评估了 22 例到达 PACU 的患者，发现 9% 的患者有肌松残余。而到 2020 年 12 月时，每个手术室的患者中只有不到 7% 的患者出现肌松残余。简而言之，我们比较的是推断的、实际未知的肌松残余率。

由于在 PACU 中没有继续四个成串刺激比的监测，因此我们的研究中并不包括肌力完全恢复后的再次麻痹或四个成串刺激比的倒退。神经肌肉阻滞药物作用持续时间超过拮抗药物作用持续时间，可能导致新斯的明使用后发生复发性肌力瘫痪，但在四个成串刺激比 ≥ 0.90 之后，这种情况不太可能发生^[46]。外周室的神经肌肉阻滞药物分子再分布被认为是可以解释舒更葡糖钠使用后复发性肌力瘫痪的原因^[47]。这通常发生在低剂量舒更葡糖钠拮抗深度肌松的情况下。在我们的研究中，舒更葡糖钠的平均剂量与说明书的建议相当，这将会减少复发性肌力瘫痪的可能性。

单组病例的前后对照分析由于缺乏对照组，使得从这类研究中得出的结论容易受到混杂因素的影响。在我们的研究中，存在许多可能影响 PACU 住院时间、肺部并发症和住院时间的因素。我们无法控制这些因素，因此必须谨慎地看待我们的研究结果。其中一个可能解释

患者预后改善的数据是住院手术的患者减少了 2%。相反，实施后期美国麻醉医师协会分级为 III 级 -V 级的患者增加了 10%，且手术时间更长，麻醉记录显示实施后期拮抗时神经肌肉阻滞药物使用量更大且肌松水平更深，这些因素都不太可能导致患者预后改善。PACU 的住院时间还可能会受到术中手术因素、PACU 护理实践和 PACU 特异性质量改进项目的影响。PACU 住院时间的变化原因也可能是由于越来越高的拔管效率，但在我们同时期使用非肌松喉罩方案的患者中没有观察到这种情况。肺部并发症有可能受到呼吸机管理和围术期肺部护理实践的影响，但我们不确定 2016 年 -2020 年期间护理实践发生的变化。同时住院期间也受到许多没有被测量或控制的因素的影响。

肌肉加速度描记监测需要拇指的自由移动，但在其他方面与使用周围神经刺激器非常相似，这是我们医师所熟悉的技术。频繁的错误信息和无法获得的测量结果削弱了我们对单轴肌肉加速度描记的好感。引入可测量三维运动的三轴肌肉加速度描记监测仪，使得工作更可靠，也有助于肌肉加速度描记监测仪的推广使用。研究过程中发生了 TwitchView 贴片故障，包括电流传输失败、信号返回失败、信号质量低和读数不准确（例如，有四个可见的拇指动作时，四个成串刺激计数为 0）。考虑到每个耗材的成本，贴片故障使得麻醉医师无法使

表 4. 电子搜索病例中的结果数据 (n=20,181)

	实施前期 (2016 年 10 月 1 日 - 2018 年 9 月 20 日)	实施后期 (2020 年 2 月 1 日 - 2020 年 12 月 31 日)	P 值	差异 (95% CI)
手术例数, n	9,034	4,157		
各类型患者达 PACU 出室标准时间, 分钟 (中位数 [四分位距])				
总体	78 [57, 110]	76 [54, 107]	< 0.001	
住院患者	73 [55, 102]	68 [49, 95]	< 0.001	
留观患者	61 [53, 83]	50 [36, 73]	0.154	
门诊患者	84 [60, 117]	85 [60, 119]	0.939	
各拮抗类型达 PACU 出室标准时间, 分钟 (中位数 [四分位距])				
新斯的明	79 [57, 111]	77 [56, 112]	0.438	
舒更葡萄糖钠	76 [56, 107]	75 [53, 105]	0.218	
无拮抗	82 [60, 117]	80 [58, 109]	0.225	
PACU 停留时间, 分钟 (中位数 [四分位距])	97 [72, 136]	93 [69, 129]	< 0.001	-
术后肺部并发症, n (%)				
总体	104/9,034 (1.2%)	28/4,157 (0.7%)	0.011	- 0.5%[- 0.8%- 0.1%]
住院患者	94/4,138 (2.3%)	23/1,817 (1.3%)	0.010	- 1.0%[- 1.7%- 0.3%]
留观患者	0/25 (0%)	0/53 (0%)	-	-
门诊患者	10/4,871 (0.2%)	5/2,287 (0.2%)	0.908	0.0%[- 0.2%-0.2%]
住院时间, 天 (中位数 [四分位距])				-
住院患者	3 [2, 5]	2 [1, 4]	< 0.001	-
留观患者	1 [1, 2]	1 [1, 2]	0.545	-
门诊患者	0 [0, 1]	0 [0, 1]	< 0.001	-
出院处置, n (%)				
返家	8,554/9,034 (94.7%)	3,936/4,157 (94.7%)	0.994	0.0%[- 0.8%-0.8%]
死亡	4/9,034 (0.04%)	2/4,157 (0.05%)	0.924	0.0%[- 0.08%-0.08%]
住院患者再次入院, n (%)	229/4,137 (5.5%)	101/1,812 (5.6%)	0.952	0.03%[- 1.30%-1.23%]

P 值由连续变量的 Mann-Whitney U 检验和分类变量的卡方检验确定。仅显示实施前和实施后的数据。连续变量以中位数 [四分位距] 表示; n (%) 表示分类变量。PACU, 麻醉后监护复苏室。

用 TwitchView, 因此我们与公司达成了损一赔二的协议, 从而缓和了这种矛盾。我们的麻醉技术人员经过这两种监测器如何放置和设置的培训后, 提供了可靠、及时和重要的帮助。持续的设备维护和响应设备公司服务极大地促进了我们在临床中应用定量神经肌肉监测技术。

我们科室中不同的麻醉医师对四个成串刺激比新标准的接受程度有所不同。总的来说, 住院医师对神经肌肉监测教学是开放和接受的, 尽管最初因一些教师的支持滞后而阻碍了监测的使用。在监督过程中, 观察到患者呼吸困难的情况, 随后通过定量监测发现存在较低四个成串刺激比, 这多次被证明是一个强有力的教学机会。这种对患者造成伤害的实时认识能够使麻醉提供者相信肌松监测的价值。我们的教学主要通过科室会议、科室和个人电子邮件以及个人间的交流来进行。麻醉医师的接受程

度会不尽相同, 可能是由于对肌松残余的发生率、肌松定量监测的价值、定量监测纳入临床实际所需的努力以及肌松残余对患者的影响的不同看法所导致的。

我们结合医院正在实施的专业实践评估计划, 拓展了肌松定量监测的临床理念。该评估计划将术后患者四个成串刺激比记录值 ≥ 0.90 与医院的认证联系在一起。这一联系确立了我们对于麻醉学性能指标的重视程度。我们的实践认为, 在每次非去极化神经肌肉阻滞药物使用后, 都需要进行肌力恢复的测量。

检测仪合并自动警报会引起四个成串刺激比记录值 ≥ 0.90 的患者比率的上升^[48]。为了平衡有用提示和报警疲劳, 我们征求并回应了供应商关于警报的反馈。自动提示的最佳时机可能因厂商不同而有所不同。

此项工作实现了利用神经肌肉定量监测指导神经肌肉阻滞药物管理的目标,且已在各项研究、社论、共识声明和实践指南中得到了大力推荐。麻醉记录的工作正在继续,这些记录现在可以通过电子检索建立工作报表,实时跟踪所有病例中记录的四个成串刺激比 ≥ 0.90 的情况。为了促进电子检索,而不是仅将所记录的四个成串刺激比用作手写记录,我们正在培训麻醉医师在监测栏对四个成串刺激比进行记录。我们也正在努力将定量监测数据自动记录于我们的麻醉记录中,从而简化临床麻醉医师的工作流程。我们的目标是将这些信息的获取无缝集成到麻醉护理工作流程中。

本科室的经验表明,在绝大多数患者的手术结束时,实现神经肌肉阻滞药物使用后四个成串刺激比记录值 ≥ 0.90 并不是一个不可实现的目标。该结果是在一家患者流量大的三级医院取得的。然而,达到该目标不仅仅需要在每个手术室放置肌松定量监测器,更需要进行持续的培训努力和后续工作。我们认为我们的经验为此提供了一个有用的路线图。麻醉医师必须负责将患者从麻醉的肌松状态中恢复。所有患者都应该通过肌松定量监测和四个成串刺激比记录值 ≥ 0.90 来验证肌松得到了恰当的恢复。

致谢

Acknowledgments

The authors wish to thank all the attendings, residents, and nurse anesthetists at Virginia Mason Medical Center that have embraced quantitative monitoring for all patients. The authors also thank Perimatics LLC (Bellevue, Washington), the developers of Smart Anesthesia Manager, which provided real-time feedback to providers using electronic anesthesia record alerts for timely documentation of train-of-four ratios.

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. Weigel: 1100 9th Avenue, Mailstop B2-AN, Seattle, Washington 98101. wade.weigel@virginiamason.org. 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. Naguib M, Brull SJ, Kopman AF, Hunter JM, Fülesdi B, Arkes HR, Elstein A, Todd MM, Johnson KB: Consensus statement on perioperative use of neuromuscular monitoring. *Anesth Analg* 2018; 127:71-80
2. Naguib M, Kopman AF, Lien CA, Hunter JM, Lopez A, Brull SJ: A survey of current management of neuromuscular block in the United States and Europe. *Anesth Analg* 2010; 111:110-9
3. Videira RL, Vieira JE: What rules of thumb do clinicians use to decide whether to antagonize nondepolarizing neuromuscular blocking drugs? *Anesth Analg* 2011; 113:1192-6
4. Debaene B, Plaud B, Dilly MP, Donati F: Residual paralysis in the PACU after a single intubating dose of nondepolarizing muscle relaxant with an intermediate duration of action. *Anesthesiology* 2003; 98:1042-8
5. Plaud B, Debaene B, Donati F, Marty J: Residual paralysis after emergence from anesthesia. *Anesthesiology* 2010; 112:1013-22
6. Brull SJ, Murphy GS: Residual neuromuscular block: Lessons unlearned. Part II: Methods to reduce the risk of residual weakness. *Anesth Analg* 2010; 111:129-40
7. Thilen SR, Ng IC, Cain KC, Treggiari MM, Bhananker SM: Management of rocuronium neuromuscular block using a protocol for qualitative monitoring and reversal with neostigmine. *Br J Anaesth* 2018; 121:367-77
8. Butterly A, Bittner EA, George E, Sandberg WS, Eikermann M, Schmidt U: Postoperative residual curarization from intermediate-acting neuromuscular blocking agents delays recovery room discharge. *Br J Anaesth* 2010; 105:304-9
9. Fortier LP, McKeen D, Turner K, de Médicis É, Warriner B, Jones PM, Chaput A, Pouliot JF, Galarneau A: The RECITE study: A Canadian prospective, multicenter study of the incidence and severity of residual neuromuscular blockade. *Anesth Analg* 2015; 121:366-72
10. Eikermann M, Vogt FM, Herbstreit F, Vahid-Dastgerdi M, Zenge MO, Ochterbeck C, de Greiff A, Peters J: The predisposition to inspiratory upper airway collapse during partial neuromuscular blockade. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175:9-15
11. Norton M, Xará D, Parente D, Barbosa M, Abelha FJ: Residual neuromuscular block as a risk factor for critical respiratory events in the post anesthesia care unit. *Rev Esp Anestesiol Reanim* 2013; 60:190-6

12. Murphy GS, Szokol JW, Avram MJ, Greenberg SB, Marymont JH, Vender JS, Gray J, Landry E, Gupta DK: Intraoperative acceleromyography monitoring reduces symptoms of muscle weakness and improves quality of recovery in the early postoperative period. *Anesthesiology* 2011; 115:946-54
13. Grosse-Sundrup M, Henneman JP, Sandberg WS, Bateman BT, Uribe JV, Nguyen NT, Ehrenfeld JM, Martinez EA, Kurth T, Eikermann M: Intermediate acting nondepolarizing neuromuscular blocking agents and risk of postoperative respiratory complications: Prospective propensity score matched cohort study. *BMJ* 2012; 345:e6329
14. McLean DJ, Diaz-Gil D, Farhan HN, Ladha KS, Kurth T, Eikermann M: Dose-dependent association between intermediate-acting neuromuscular blocking agents and postoperative respiratory complications. *Anesthesiology* 2015; 122:1201-13
15. Bulka CM, Terekhov MA, Martin BJ, Dmochowski RR, Hayes RM, Ehrenfeld JM: Nondepolarizing neuromuscular blocking agents, reversal, and risk of postoperative pneumonia. *Anesthesiology* 2016; 125:647-55
16. Sasaki N, Meyer MJ, Malviya SA, Stanislaus AB, MacDonald T, Doran ME, Igumensheva A, Hoang AH, Eikermann M: Effects of neostigmine reversal of nondepolarizing neuromuscular blocking agents on postoperative respiratory outcomes: A prospective study. *Anesthesiology* 2014; 121:959-68
17. Bronsert MR, Henderson WG, Monk TG, Richman JS, Nguyen JD, Sum-Ping JT, Mangione MP, Higley B, Hammermeister KE: Intermediate-acting nondepolarizing neuromuscular blocking agents and risk of postoperative 30-day morbidity and mortality, and long-term survival. *Anesth Analg* 2017; 124:1476-83
18. Todd MM, Hindman BJ, King BJ: The implementation of quantitative electromyographic neuromuscular monitoring in an academic anesthesia department. *Anesth Analg* 2014; 119:323-31
19. Todd MM, Hindman BJ: The implementation of quantitative electromyographic neuromuscular monitoring in an academic anesthesia department: Follow-up observations. *Anesth Analg* 2015; 121:836-8
20. Kheterpal S, Vaughn MT, Dubovoy TZ, Shah NJ, Bash LD, Colquhoun DA, Shanks AM, Mathis MR, Soto RG, Bardia A, Bartels K, McCormick PJ, Schonberger RB, Saager L: Sugammadex versus Neostigmine for Reversal of Neuromuscular Blockade and Postoperative Pulmonary Complications (STRONGER): A multicenter matched cohort analysis. *Anesthesiology* 2020; 132:1371-81
21. Kotake Y, Ochiai R, Suzuki T, Ogawa S, Takagi S, Ozaki M, Nakatsuka I, Takeda J: Reversal with sugammadex in the absence of monitoring did not preclude residual neuromuscular block. *Anesth Analg* 2013; 117:345-51
22. Nemes R, Fülesdi B, Pongrácz A, Asztalos L, Szabó-Maák Z, Lengyel S, Tassonyi E: Impact of reversal strategies on the incidence of postoperative residual paralysis after rocuronium relaxation without neuromuscular monitoring: A partially randomised placebo controlled trial. *Eur J Anaesthesiol* 2017; 34:609-16
23. Söderström CM, Eskildsen KZ, Gätke MR, Staehr-Rye AK: Objective neuromuscular monitoring of neuromuscular blockade in Denmark: An online-based survey of current practice. *Acta Anaesthesiol Scand* 2017; 61:619-26
24. Krause M, McWilliams SK, Bullard KJ, Mayes LM, Jameson LC, Mikulich-Gilbertson SK, Fernandez-Bustamante A, Bartels K: Neostigmine versus sugammadex for reversal of neuromuscular blockade and effects on reintubation for respiratory failure or newly initiated noninvasive ventilation: An interrupted time series design. *Anesth Analg* 2020; 131:141-51
25. Orihara M, Takazawa T, Horiuchi T, Sakamoto S, Nagumo K, Tomita Y, Tomioka A, Yoshida N, Yokohama A, Saito S: Comparison of incidence of anaphylaxis between sugammadex and neostigmine: A retrospective multicentre observational study. *Br J Anaesth* 2020; 124:154-63
26. Sasakawa T MK, Sawa T, Iida H: Postoperative recurarization after sugammadex administration due to the lack of appropriate neuromuscular monitoring: The Japanese Experience. *APSF Newsletter* 2020;35:42-3. Available at: <https://www.apsf.org/article/postoperative-recurarization-after-sugammadex-administration-due-to-the-lack-of-appropriate-neuromuscular-monitoring-the-japanese-experience/>. Accessed January 11, 2022.
27. Japanese Society of Anesthesiologists: Medical alert: Appropriate use of sugammadex (translated from Japanese). Available at: <https://anesth.or.jp/users/news/detail/5c6e37f8-2d98-4ec8-b342-197fa50c-c6ad>. Accessed January 11, 2022.
28. Japanese Society of Anesthesiologists: Standards and guidelines: Monitoring during anesthesia (translated from Japanese). Available at: https://anesth.or.jp/files/pdf/monitor3_20190509.pdf. Accessed January 11, 2022.
29. Klein AA, Meek T, Allcock E, Cook TM, Mincher N, Morris C, Nimmo AF, Pandit JJ, Pawa A, Rodney G, Sheraton T, Young P: Recommendations for standards of monitoring during anaesthesia and recovery 2021: Guideline from the Association of Anaesthetists. *Anaesthesia* 2021; 76:1212-23

30. Dobson G, Chow L, Filteau L, Flexman A, Hurdle H, Kurrek M, Milkovich R, Perrault MA, Sparrow K, Swart PA, Wong M: Guidelines to the practice of anesthesia - Revised edition 2020. *Can J Anaesth* 2020; 67:64-99
31. Australian and New Zealand College of Anesthetists and the Faculty of Pain Medicine (ANZCA FPM): Guidelines on monitoring during anaesthesia. Available at: <https://www.anzca.edu.au/getattachment/0c2d9717-fa82-4507-a3d6-3533d8fa844d/PS18-Guideline-on-monitoring-during-anaesthesia>. Accessed January 11, 2022.
32. Plaud B, Baillard C, Bourgain JL, Bouroche G, Desplanque L, Devys JM, Fletcher D, Fuchs-Buder T, Lebuffe G, Meistelman C, Motamed C, Raft J, Servin F, Sirieix D, Slim K, Velly L, Verdonk F, Debaene B: Guidelines on muscle relaxants and reversal in anaesthesia. *Anaesth Crit Care Pain Med* 2020; 39:125-42
33. Harman A, Tung A, Fox C, Lien CA: Heuristics, overconfidence, and experience: Impact on monitoring depth of neuromuscular blockade. *Anesth Analg* 2019; 128:1057-9
34. Naguib M, Brull SJ, Hunter JM, Kopman AF, Fülesdi B, Johnson KB, Arkes HR: Anesthesiologists' overconfidence in their perceived knowledge of neuromuscular monitoring and its relevance to all aspects of medical practice: An international survey. *Anesth Analg* 2019; 128:1118-26
35. Renew JR, Hex K, Johnson P, Lovett P, Pence R: Ease of application of various neuromuscular devices for routine monitoring. *Anesth Analg* 2021; 132:1421-8
36. Claudius C, Viby-Mogensen J: Acceleromyography for use in scientific and clinical practice: A systematic review of the evidence. *Anesthesiology* 2008; 108:1117-40
37. Liang SS, Stewart PA, Phillips S: An ipsilateral comparison of acceleromyography and electromyography during recovery from nondepolarizing neuromuscular block under general anesthesia in humans. *Anesth Analg* 2013; 117:373-9
38. Bowdle A, Bussey L, Michaelsen K, Jelacic S, Nair B, Togashi K, Hulvershorn J: A comparison of a prototype electromyograph vs. a mechanomyograph and an acceleromyograph for assessment of neuromuscular blockade. *Anaesthesia* 2020; 75:187-95
39. Murphy GS, Szokol JW, Marymont JH, Franklin M, Avram MJ, Vender JS: Residual paralysis at the time of tracheal extubation. *Anesth Analg* 2005; 100:1840-5
40. Murphy GS, Szokol JW, Marymont JH, Greenberg SB, Avram MJ, Vender JS: Residual neuromuscular blockade and critical respiratory events in the postanesthesia care unit. *Anesth Analg* 2008; 107:130-7
41. Murphy GS, Szokol JW, Avram MJ, Greenberg SB, Shear TD, Vender JS, Parikh KN, Patel SS, Patel A: Residual neuromuscular block in the elderly: Incidence and clinical implications. *Anesthesiology* 2015; 123:1322-36
42. Nemes R, Nagy G, Murphy GS, Logvinov II, Fülesdi B, Renew JR: Awake volunteer pain scores during neuromuscular monitoring. *Anesth Analg* 2020; 130:941-8
43. Raval AD, Anupindi VR, Ferrufino CP, Arper DL, Bash LD, Brull SJ: Epidemiology and outcomes of residual neuromuscular blockade: A systematic review of observational studies. *J Clin Anesth* 2020; 66:109962
44. Yip PC, Hannam JA, Cameron AJ, Campbell D: Incidence of residual neuromuscular blockade in a post-anaesthetic care unit. *Anaesth Intensive Care* 2010; 38:91-5
45. Carvalho H, Verdonck M, Cools W, Geerts L, Forget P, Poelaert J: Forty years of neuromuscular monitoring and postoperative residual curarisation: A meta-analysis and evaluation of confidence in network meta-analysis. *Br J Anaesth* 2020; 125:466-82
46. Walts LF, Thorpe WK, Dillon JB: Recurarization-Fact or fiction. *Anesth Analg* 1971; 50:879-85
47. Asztalos L, Szabó-Maák Z, Gajdos A, Nemes R, Pongrácz A, Lengyel S, Fülesdi B, Tassonyi E: Reversal of vecuronium-induced neuromuscular blockade with low-dose sugammadex at train-of-four count of four: A randomized controlled trial. *Anesthesiology* 2017; 127:441-9
48. Chau A, Ehrenfeld JM: Using real-time clinical decision support to improve performance on perioperative quality and process measures. *Anesthesiol Clin* 2011; 29:57-69

点评

肌力监测对预防肌松药残留作用的意义

北部战区总医院麻醉科 张铁铮

肌肉松弛作为麻醉要素之一是麻醉医生刻意追求的目标。然而,伴随着肌肉松弛药在临床实践方面的应用,术后肌松药残留作用始终是临床医生较为苦恼的问题。尽管经过了数十年的努力,该问题至今尚未得到彻底解决。中国的 RECITE 研究是一项前瞻性、观察性、多中心、大样本量与肌松残留作用相关的现状调查。研究共纳入 1,571 例患者,上述患者年龄 ≥ 18 岁、ASA 分级为 I 级 - III 级、全麻状态下行 ≤ 4 小时腹部择期手术、使用非去极化肌松药、术后拔除气管导管。研究的主要终点指标为气管拔管时的肌松残留率。出乎意料的是,拔管时的肌松残留率竟高达 57.8%^[1]。2015 年,我国一项多中心调查研究结果显示,各类全麻手术结束时拔除气管导管时肌松残留率为 36%^[2]。

肌松拮抗固然是解决肌松药残留作用的有效措施之一,但研究表明^[3],即使拔管时四个成串刺激比 >0.9 ,患者仍然会发生咽喉部功能障碍,进而导致误吸,更何况还有很大一部分患者未进行肌松拮抗。肌力监测亦是预防肌松药残留作用的有效措施之一。然而遗憾的是,肌力监测的现状同样不容乐观。研究表明,欧洲约 20% 的麻醉科医生从未应用神经刺激器对麻醉过程中应用神经肌肉阻滞剂进行指导,在美国、澳大利亚和新西兰均有 10% 的麻醉科医生进行上述操作^[3]。据笔者个人的主观臆测,我国的肌力监测状况或劣于国外数年前的状况。

有鉴于此,国内外同道无不强烈建议对肌力状况进行常规检测,强调无论何时应用神经肌肉阻滞剂均应应用外周神经刺激仪监测肌松状况,并推荐采用定量外周神经刺激器^[4]。我国麻醉学专家早在 2009 年即已达成《肌肉松弛药合理应用的专家共识》。其明确提出,使用肌松药患者的个体差异较大,凡使用肌松药的患者均需对骨骼肌收缩力进行监测,使用肌松监测仪能客观地定量、定性、及时地反映肌松药的神经肌肉阻滞程度,因此建议尽可能地推广其在临床方面的应用。目前临床上常用的神经肌肉传导功能监测仪主要有神经刺激器(NerveStimulator)和加速度肌松测定仪(如四个成串刺激比-Watch SX),可满足基本临床实践需要。

尽管肌力监测技术能够在一定程度上降低肌松药残留阻滞作用的发生率,但预防肌松药残留作用的根本显然不仅限于技术应用,更在于更新理念,与此同时推广其在临床实践中的应用。

参考文献

1. Yu BW,Ouyang BY.incidence of postoperative residual neuromuscular blockade after general anesthesia:a prospective,multicenter,anesthetist-blind,observational study.Curr Med Res Opin 2016;32:1-9.
2. 中华医学会麻醉学分会.中国麻醉学指南与专家共识(肌肉松弛药合理应用的专家共识 2017)[M].北京:人民卫生出版社,2017,29-36.
3. Brull SJ,Kopman AF. Current Status of Neuromuscular Reversal and Monitoring: Challenges and Opportunities. Anesthesiology 2017; 126:173-90
4. Checketts MR, Alladi R, Ferguson K,et al. Association of Anaesthetists of Great Britain and Ireland: Recommendations for standards of monitoring during anaesthesia and recovery 2015: Association of Anaesthetists of Great Britain and Ireland. Anaesthesia 2016;71:85-93.

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

经鼻高流量氧疗结合上体抬高对术后睡眠 - 呼吸障碍的影响：一项随机交叉试验

Combination Therapy of High-flow Nasal Cannula and Upper-body Elevation for Postoperative Sleep-disordered Breathing: Randomized Crossover Trial

Yuichi Sakaguchi, Natsuko Nozaki-Taguchi, Makoto Hasegawa, Katsuhiko Ishibashi, Yasunori Sato, Shiroh Isono

翻译：安徽医科大学第二附属医院麻醉与围术期医学科 吴云；审校：海军军医大学附属第三医院麻醉科 陶坤明

编辑视角

关于本话题的已知内容：

- 伴有中重度阻塞性睡眠呼吸暂停（obstructive sleep apnea, OSA）的患者术后呼吸系统与心血管系统并发症风险增加。
- 通过面罩与鼻导管持续正压通气能够有效减少相关风险。
- 然而，部分患者对传统治疗方法不耐受，同时一些医疗机构可能在术前无法提供呼吸治疗，因此，需要寻找更佳的替代治疗方法以获得有效的治疗效果。

本文提出的新观点：

- 作者对经鼻高流量氧疗（40% 的氧气浓度，气体流量 20 L/分钟）结合或不结合 30 度床头抬高在 OSA 患者中的作用进行了评价，所有患者的围术期睡眠研究均采用修正的呼吸暂停低通气指数进行评估，该指数仅基于气体流量信号而非脉搏血氧饱和度指标。
- 经鼻高流量氧疗和床头抬高单独使用时，均能显著改善 OSA，且两者结合使用时具有协同效应。
- 在患者拒绝或不适合接受持续气道正压治疗的情况下，经鼻高流量氧疗与上体抬高相结合可作为一种术后气道管理的替代策略。

摘要

背景：

未经治疗的 OSA 患者术后应用持续气道正压通气疗法的低接受率提示有必要为 OSA 患者提供可替代的

气道管理治疗策略。作者对经鼻高流量氧疗结合上体抬高对改善术后 OSA 的情况进行了考量。

方法：

本项在单一大学医院进行的非盲法随机交叉试验研究了中重度 OSA 患者经鼻高流量氧疗（气体流量 20 L/分钟，氧浓度为 40%）结合或不结合上体抬高对修正呼吸暂停低通气指数的影响。呼吸暂停低通气指数的修正仅基于气体流量信号而非脉搏血氧饱和度指标（基于气流量的呼吸暂停低通气指数，主要观察结果）。在患者家中（对照组，无床头抬高）和医院（床头抬高 30 度）实施术前睡眠研究。分别在患者术后第 1 晚和第 2 晚，将经鼻高流量氧疗结合或不结合 30 度的床头抬高，随机分配给 23 位具备资格的试验受试者。

结果：

23 位试验受试者中有 22 位（占 96%）接受经鼻高流量氧疗。4 位受试者退出研究。对照基于气流量的呼吸暂停低通气指数（均数 ± 标准差，60 次事件/小时 ± 12 次事件/小时，n=19）在单独使用床头抬高时减少了 15（95% 置信区间 [confidence interval, CI], 1-21）次事件/小时，（ $P=0.002$ ），在单独使用经鼻高流量氧疗时减少了 10.9（95% CI, 1-21）次事件/小时，（ $P=0.028$ ），在结合使用床头抬高和经鼻高流量氧疗时减少了 23（95% CI, 13-32）次事件/小时，（ $P<0.001$ ）。与单独使用经鼻高流量氧疗相比，额外使用床头抬高的干预能够使基于气流量的呼吸暂停低通气指数显著降低 12（95% CI, 2-21）次事件/小时，（ $P=0.022$ ）。单独使

用经鼻高流量氧疗或结合床头抬高同样能够提高夜间氧合。试验过程中未发现不良事件。

结论:

经鼻高流量氧疗结合上体抬高能降低 OSA 的严重程度并改善夜间低氧血症, 这提示其可以作为一种术后气道管理的替代策略。

(ANESTHESIOLOGY 2022; 137:15-27)

据综述报道, OSA 是术后发生呼吸与心血管系统并发症的独立危险因素^[1,2]。尽管有报道称, 持续性气道正压治疗能够减少 OSA 的发生率, 但是其对术后并发症及住院时间的影响仍然存在争议^[3-5]。值得注意的是, 术后持续气道正压依从性定义为每晚持续气道正压使用超过 4 小时, 但在最新诊断且未接受治疗 OSA 患者中仅占 33%^[6]。Liao 等人报道, 持续气道正压通气依从性比率在术后第 5 晚逐步下降至 26%, 平均使用时间的中位数小于 2 小时^[3]。这些数据表明有必要为 OSA 患者提供围术期持续气道正压通气的替代治疗策略。

近年来, 经鼻导管高流量氧疗被积极应用于改善因各种病理因素导致的低氧血症患者的氧合^[7]。通过鼻导管输送的高流量氧气能够增加口咽部压力, 进而可以促进 OSA 患者口咽部气道开放^[8]。相对于持续气道正压通气而言, 患者术后首次使用经鼻导管高流量氧疗具有耐受程度高、氧浓度可调节、气道湿化以提升纤毛功能等优点。事实上, 已有三项临床试验证实, 对睡眠门诊的轻中度 OSA 就诊患者施行 20 L/ 分钟的经鼻高流量氧疗能够降低 OSA 的严重程度, 然而, 在 OSA 患者术后应用的有效性方面至今仍无相关研究^[9-11]。最近的两项试验对经鼻高流量通气的临床应用提出了质疑, 经鼻高流量氧疗降低呼吸暂停低通气指数的效果并不确定, 且不如持续气道正压通气的效果^[10,11]。

Fowler 体位或上体抬高体位能够改变舌体和软腭的重力方向, 这种体位已被证实能够舒展麻醉状态下 OSA 患者的口咽部气道^[12]。中重度 OSA 患者进入睡眠状态时, 上体抬高体位较平卧位相比, 在不改变睡眠质量的情况下可使呼吸暂停指数降低 50% 以上^[13]。两项试验均要求患者上体抬高 60 度, 而术后患者由于身体需要连接很多引流管以及静脉管道, 这种体位对其来说可能过于陡峭以至于不能保持稳定和舒适。鉴于上述情况, 一项研究设置了低于 60 度的上体抬高体位, 由于其对口咽气道的不同影响, 而被认为可以降低 OSA 的

严重程度并增强高流量经鼻通气的临床疗效^[14]。

因此, 我们的目的是评估术后第 1、2 天高流量鼻导管治疗和床头抬高在未经治疗的中重度 OSA 患者术后夜间呼吸管理中的潜在临床价值。

我们以气体流量信号而非脉搏血氧饱和度作为主要结局, 即修正呼吸暂停低通气指数, 以验证假设: 30 度上体抬高体位结合经鼻高流量氧疗能够有效提高患者术后夜间修正呼吸暂停低通气指数。

材料与方法

实验对象

注册与招募。这项非盲法前瞻性随机交叉对照研究于 2019 年 7 月 -2021 年 3 月在日本千叶大学医院 (千叶, 日本) 进行。本研究的伦理批准 (伦理委员会编号: 3326, 首席研究员 Shiroh Isono, 医学博士) 于 2019 年 2 月 19 日由千叶大学医学院伦理委员会提供 (日本千叶; 主席, M.Iyo, 医学博士, 哲学博士)。该研究方案已在大学医院医学信息网络临床试验注册中心注册, 可在该中心网站获取试验完整信息 (UMIN000037265, 2019 年 7 月 4 日, https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000042488)。

在向每位受试者充分说明研究目的和潜在风险后, 本项研究获得了每位受试者的书面知情同意。除研究目的外, 受试者标准、随机化方法、研究资金来源、试验终止标准以及潜在的优点和风险均向候选人进行了充分的说明。纳入标准为在千叶大学医院接受择期全麻手术、存在呼吸暂停低通气指数大于 20 次事件 / 小时的成人 OSA 患者。根据术前 OSA 筛查与围术期睡眠研究部分的描述, 纳入标准中的呼吸暂停低通气指数由术前睡眠研究确定。排除标准为既往有头颈部手术史的患者、置入鼻胃管患者、已使用经鼻持续气道正压的 OSA 患者、颈部活动受限的患者、有误吸风险的患者。主要研究员 (Y. Sakaguchi) 根据患者的病历信息从手术列表中选择符合条件的患者, 然后招募符合纳入标准的候选患者。最终确定了 27 例候选患者, 其中 23 例同意参与本研究 (图 1: 统一标准报告试验图)。

随机化和分配。在这项交叉试验中, 受试者被随机分为两组。一组的床头高度为 0/30 度, 该组受试者术后第 1 晚在床头未抬高的病床上入睡, 术后第 2 晚在床头抬高 30 度的病床上入睡; 另一组的床头高度为 30/0 度, 该组受试者术后第 1 晚在床头抬高 30 度的病床上入睡,

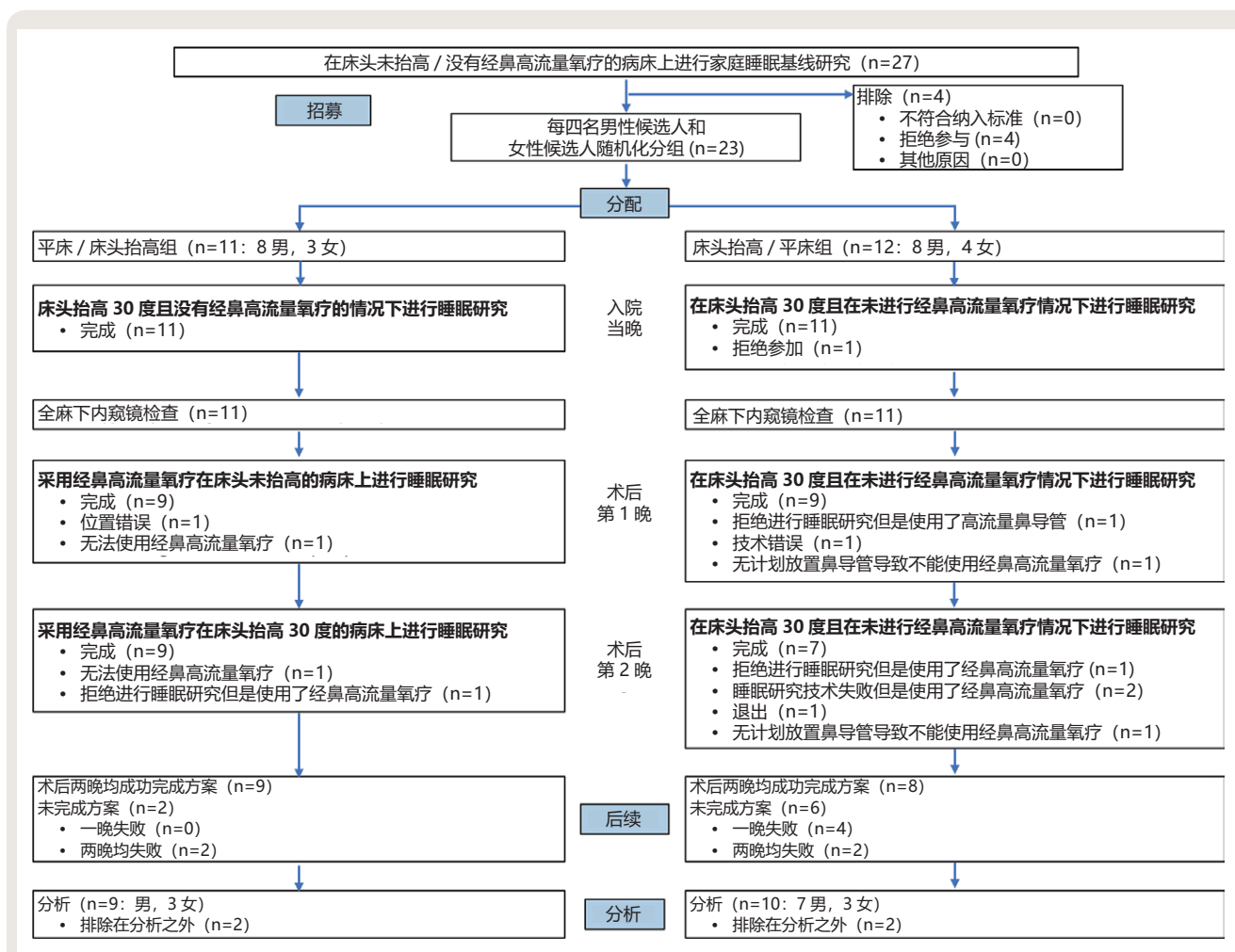


图 1. 本随机交叉试验统一标准报告试验图。经鼻高流量氧疗 20 L/分钟，吸入气氧浓度 40%。

术后第 2 晚在床头未抬高的病床上入睡（图 1）。

使用第三人分配机制对后续的随机计划实施盲法。独立调查员（M.H.）用计算机软件（Stata/SE15.1, Stata Corp.LP, 美国）预先创建分层和分组随机分配表，并存放在一个上锁的抽屉中。在性别方面，每连续 4 例患者进行随机分组。由于 OSA 在普通人群中以男性为主，因此我们预计在本次研究的候选人中，男女比例为 2:1^[15]。为减小选择偏差，主要调查者（Y; Sakaguchi）对分配表和模块大小不知情。手术当天，独立调查员（M.H.）检查了分配表，并按表中显示的顺序向手术室和病房的所有医务人员以及受试者宣布随机分组计划。

术前 OSA 筛查与围术期睡眠研究

根据我们术前对 STOP 问卷的常规评估^[16]，以及肥胖、下颌骨过小等 OSA 临床特征，选择择期进行全麻手术的患者，通过 IV 型夜间便携式呼吸监测仪（SAS2100; Nihon Kohden; 日本;）在患者家中进行

术前睡眠监测，监测内容包括：经鼻呼吸气流、打鼾、SpO₂ 及脉率。研究纳入标准的呼吸暂停低通气指数是根据呼吸信号标准和血氧饱和度标准（降低大于等于基线 3% 的血氧饱和度）确定的呼吸暂停和低通气指数计算的，而后续分析则仅根据气流标准来判断呼吸暂停和低通气。

本研究的受试者，在入院后使用相同的睡眠研究装置进行了另外三项睡眠研究。要求所有受试者在睡前使用手指血氧仪探头并进行鼻插管，清醒后移除。在检查记录数据的质量后，Y.Sakaguchi 使用计算机软件（QP-021W; Nihon Kohden; 日本）计算呼吸和血氧指标。分析结果不经过人为修正。由于术后给予患者吸氧，所以包括术前睡眠研究在内的所有四项睡眠监测中，呼吸暂停和低通气都是由呼吸信号决定的，而不以 SpO₂ 为标准。呼吸暂停定义为呼吸信号减少超过 90% 并且持续时间 ≥ 10 秒。低通气定义为呼吸信号减少超过 50%

而不足 90%，并且持续时间 ≥ 10 秒^[17]，因此，本研究分析仅通过流量信号确定呼吸暂停低通气指数（基于气流的呼吸暂停低通气指数，主要结局），然后以此计算在监测时间内每小时呼吸暂停和低通气的频率。同样，呼吸暂停指数（基于气流量的呼吸暂停指数）和低通气指数（基于气流量的低通气指数）也仅由气流信号决定。此外，去氧饱和度指数定义为每小时去氧饱和度降低超过基础值 3% 的周期频次。平均最低 SpO₂ 定义为去氧饱和度期间最低 SpO₂ 的平均值。最低 SpO₂ 值以及 SpO₂ 小于 90% 的时间百分比均以 SpO₂ 分析。

所有受试者都进行了两项术前睡眠研究：第一项研究为在家中床头不抬高的床上；第二项研究为在医院床头抬高 30 度的床上。此外，根据每个分配组的睡眠研究方案，分别在术后第 1 和第 2 晚采用不同的病床床头位进行两项术后的睡眠研究（图 1）。

麻醉技术与术后管理

麻醉技术和手术过程均不受患者参与因素的影响。接受开腹手术的患者，在麻醉诱导前要留置硬膜外导管。全麻诱导使用芬太尼、瑞芬太尼、丙泊酚，以罗库溴铵提供肌松。本研究的次要目的是在置入高流量鼻导管时对口咽部气道通畅程度进行评估，因此在气管插管前要使用内镜对口咽部气道通畅性进行评估（内镜研究的结果本文没有公布）。待肌松完成后，插入聚氯乙烯气管导管（内径 6.5 mm-7.5 mm）。根据麻醉医师的决定，持续静脉输注丙泊酚或吸入地氟醚，并根据不同情况考虑经硬膜外导管注射布比卡因维持麻醉。术中监测神经肌肉阻滞深度，并通过额外注射 10 mg-20 mg 罗库溴铵维持肌松。所有患者均接受压力控制机械通气正压通气：潮气量设定为 6 mL/kg-8 mL/kg 理想体重，呼气末正压水平设定为 5 cm 水柱。使用空气加热系统（Bair-Hugger; Arizant Healthcare Inc.; 美国）维持呼吸囊温度在 36℃ 以上。通过输液、输血以及血管加压药物将平均血压控制在 65 mmHg 以上，使血流动力学正常化。所有受试者预计手术结束前 30 分钟 -60 分钟接受静脉注射对乙酰氨基酚（1,000 mg）。手术结束后，用神经肌肉监测仪对肌肉麻痹程度进行评估，并注射舒更葡糖拮抗神经肌肉阻滞，随后终止麻醉药物和瑞芬太尼输注以唤醒受试者。在确认患者清醒并对口头命令有反应后，拔除气管导管。术后疼痛管理：术中开始连接患者自控镇痛装置（静脉导管输注芬太尼 20 μ g/kg-40 μ g/kg，或硬膜外导管输注左旋布比卡因 200 mL、芬太尼 800 μ g、氟哌啶醇 2.5 mg

的混合药物，速度为 4 mL/小时）维持至术后 48 小时。到达病房后立即施行经鼻高流量氧疗（Optiflow; Fisher and Paykel Healthcare Limited; 新西兰），初始气体流速为 20 L/分钟⁻¹，氧气浓度为 40%。高流量鼻筒装置内的输送加热管和加湿器温度保持为 37℃，绝对湿度为 44 mg/L。即便在白天停止氧疗后，在术后第 1 和第 2 晚，经过患者的同意后进行经鼻高流量氧疗（图 1）。所有受试者都睡在可调节床上，床头可以从 0 度调节到 70 度（KA-96121A 和 KA9801A; Paramount Bed Inc., 日本）。根据方案，每项研究中，夜晚的床头角度由主管护士固定，并在整个晚上保持这个角度。

主要结果和次要结果及样本量估计

本研究的主要结果是修正的呼吸暂停低通气指数，该睡眠研究完全基于气流信号，而不参考 SpO₂ 标准（基于气流量的呼吸暂停低通气指数）。之前有研究检测了 20 L/分钟经鼻高流量氧疗对 OSA 患者呼吸暂停低通气指数的影响^[8]，我们预计上体抬高会使经鼻高流量氧疗下呼吸暂停低通气指数（ 14 ± 9 次事件/小时）降低 50%（7 次事件/小时）。假设 $\alpha=0.05$ （双侧）和 $\beta=0.8$ ，计算出该交叉随机对照试验的合适样本量至少为 15 位受试者（SigmaPlot 12.0; Systat Software Inc.; 美国）。

由于我们也预料到可能存在无法完成试验的病例，所以继续进行招募受试者的工作，直到收集到 15 套完整的病例睡眠数据。因有 4 例患者未能完成两项术后睡眠研究，最终数据去除了这 4 例患者的数据，但是另有 4 例患者尽管存在整体研究数据不完整的情况，仍纳入最终分析研究（整体分析图，图 1）。次要结局包括所有睡眠研究参数。在术前 OSA 筛查量表与围术期睡眠研究部分均对以上表征 OSA 严重程度和性质的指标进行描述。

统计

本试验的统计分析报告是根据报告试验的统一标准指南进行的，在完整的分析集下进行主要分析，即尽可能地以意向性分析来获得受试者的所有睡眠研究数据。测量连续性变量用平均数 \pm 标准差表示，分类数据以频率表示。计划通过配对 *t* 检验验证床头抬高 30 度的经鼻高流量氧疗相对于床头未抬高的经鼻高流量氧疗的优越性（主要假设）。然而，由于睡眠研究数据集不完整，我们决定使用线性混合效应模型对主要结局进行检验，该模型考虑了干预措施（经鼻高流量氧疗、30 度床头

抬高及两者结合），其相互作用为固定效应，受试者为随机效应，同时调整时间和顺序。在分析过程中评估了术后第1晚和第2晚之间可能存在的遗留效应，模型包括对这些效应的调整。然而，基于通气流量的呼吸暂停

低通气指数的二次比较没有进行多重性调整。所有其他睡眠研究变量（次要结果）也采用线性混合效应模型进行分析。 P 值为双侧， $P < 0.05$ 被认为具有统计学意义。所有统计分析均使用 SAS 软件版本 9.4（SAS Institute；

表 1. 每个分组的背景变量

分组	床头抬高 0/30 度	床头抬高 30/0 度
受分析患者数量（男性，女性）	9 (6, 3)	10 (7, 3)
年龄，岁	62.1±9.1	67.7±13.8
身高，cm	164±6	164±12
体重，kg	72.0±16.0	70.1±14.4
体重指数，kg/m ²	26.6±5.8	26.0±3.5
体重指数 > 30，kg/m ²	2 (22)	1 (10)
AS 分级 (I、II、III、IV)	(0, 9, 0, 0)	(0, 8, 2, 0)
心血管疾病	6 (67)	6 (60)
代谢性疾病	6 (67)	4 (40)
呼吸系统疾病	1 (11)	3 (30)
其他疾病	5 (56)	5 (50)
Mallampati 气道分级 (1, 2, 3, 4) (n=13)	(0, 6, 0, 1)	(1, 4, 1, 0)
甲颏距离 mm (n=13)	74±11	77±8
张口度 mm (n=13)	44±10	42±10
上唇咬合试验 (1, 2, 3) (n=12)	(6, 1, 0)	(3, 1, 1)
STOP 评分 (0, 1, 2, 3, 4)	(0, 4, 3, 2, 0)	(1, 1, 1, 7, 0)
习惯性打鼾	6 (67)	8 (80)
日间疲劳	2 (22)	4 (40)
观察到的呼吸暂停	2 (22)	6 (60)
高血压	6 (67)	6 (60)
通过使用血流信号和 SpO ₂ 值标准分析术前睡眠监测		
睡眠呼吸暂停低通气指数，次事件 / 小时	49±10	34±15
呼吸暂停指数，次事件 / 小时	30±11	19±10
低通气指数，次事件 / 小时	19±12	14±9
3% 氧脱饱和指数，次事件 / 小时	42±13	29±10
平均最低饱和度，%	92±2	93±2
最低 SpO ₂ ，%	75±14	81±8
SpO ₂ < 90% 的时间百分比，%	4.4±3.1	3.1±3.6
手术类型		
非腹部手术	3	5
下腹部手术：剖腹手术	1	0
腹部手术：腹腔镜	5	5
手术持续时间，分钟	165±53	147±61
麻醉持续时间，分钟	238±53	234±67
麻醉期间的阿片类药物剂量，μg	233±94	220±103
术后阿片类自控镇痛	6 (67)	4 (40)
术后阿片类药物总剂量，μg	850±235	1,375±350

数值为平均数 ± 标准差或受试者人数百分数（受试者组或受试者分布）。
ASA，美国麻醉医师协会；PCA，患者自控镇痛；SpO₂，脉搏血氧饱和度。

美国)和SigmaPlot 12.0(Systat software Inc; 美国)进行。

结果

从2019年7月8日开始纳入患者,2021年3月31日截止。图1显示了报告试验的统一标准流程图。当获得目标样本量(15套完整的睡眠研究数据)时,病例收集按计划停止。未进行中期分析。研究期间未发生不良事件。共纳入了27位符合条件的中重度OSA患者,其中4位在随机分组前拒绝参与本研究。11位受试者被分配到床头抬高0/30度组,12位受试者被分配到床头抬高30/0度组。由于图1所示的各种原因,没有获得其中4位受试者的数据(2位床头抬高0/30度组受试者和2位床头抬高30/0度组受试者)。本研究中不存

在其他缺失数据。因此,9位床头抬高0/30度组和10位床头抬高30/0度组受试者的数据用于最终的全面分析。23位受试者中有1位(4%)对经鼻高流量氧疗和睡眠研究设备表示不适。其余22位受试者(96%),包括未能完成研究方案的受试者,接受了经鼻高流量氧疗,没有出现不适和任何事件。缺失数据被视为随机缺失。当存在缺失数据时,则给出每个变量获得的数据样本量。在新冠肺炎大流行期间,6位受试者放弃了术前气道评估。两组受试者人口学特征和手术特征没有统计学差异。麻醉期间和术后使用的芬太尼剂量在两组之间没有差异。床头抬高0/30度组术前由气流信号和SpO₂标准确定的呼吸暂停低通气指数显著高于床头抬高30/0度组(表1)。

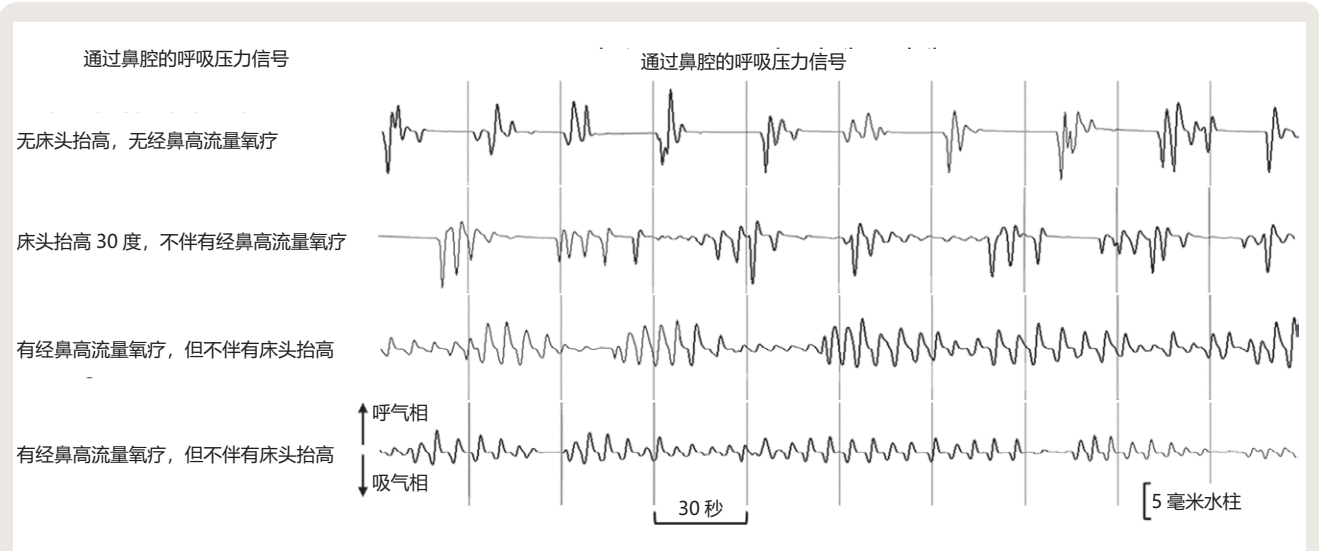


图2. 54岁伴有中重度OSA(修正呼吸暂停低通气指数,60次事件/小时)的非肥胖女性在床头抬高和经鼻高流量氧疗(气体流量20 L/分钟,氧浓度40%)四种不同条件下鼻腔呼吸压力信号代表性差异。注意患者在床头未抬高或未进行经鼻高流量氧疗睡眠期间的重复呼吸暂停转变成患者在30度床头抬高伴或不伴有经鼻高流量氧疗睡眠期间重复低通气。

表 2. 观察 19 位受试者在是否床头抬高和 / 或是否经鼻高流量氧疗 4 种不同方式时 OSA 的严重程度。

床头抬高	否	是	否	是
经鼻高流量氧疗	否	否	是	是
受试者数量	19	19	16	18
基于气流量的呼吸暂停低通气指数, 次 / 小时	60±12	45±10	49±17	37±21
基于气流量的呼吸暂停指数, 次 / 小时	26±11	10±10	12±7	7±8
基于气流量的低通气指数, 次 / 小时	34±12	35±7	36±13	30±16
3% 去氧饱和度指数, 次 / 小时	35±13	20±10	5±6	4±5
平均最低血氧饱和度, %	93±2	93±3	98±1	97±1
最低血氧饱和度, %	78±12	79±13	92±6	92±6
SpO ₂ <90% 的时间百分比, %	3.7±3.4	5.0±13.3	0.1±0.2	0.1±0.2

数值为平均数 ± 标准差。基于气流量的呼吸暂停低通气指数、基于气流量的呼吸暂停指数和基于气流量的低通气指数分别是修正的呼吸暂停低通气指数、呼吸暂停指数和低通气指数, 是由不含去氧饱和度标准的气体流量信号确定。床头抬高 = 床头抬高 30 度, 经鼻高流量氧疗 = 20 L/分钟气流量, 氧气浓度为 40%。SpO₂, 脉搏血氧仪测定的血氧饱和度。

反复性睡眠呼吸障碍特征和频率的差异

图2显示了患有严重OSA的54岁非肥胖女性在四种不同睡眠姿势和使用经鼻高流量氧疗条件下经鼻测得的呼吸压力信号的差异（基于通气流量的呼吸暂停低通气指数，60次事件/小时）。尽管使用了高流量鼻导管，但呼吸信号很好地反映了呼吸模式的变化。与在床头未抬高或未进行经鼻高流量氧疗睡眠时反复出现呼吸暂停相比，在30度床头抬高的床上睡眠期间，无论患者是否接受经鼻高流量氧疗，主要的呼吸模式表现为反复的通气不足而非呼吸暂停。表2总结了观察到的睡眠研究变量的差异，包括基于通气流量的呼吸暂停低通气指数、基于通气流量的睡眠呼吸暂停指数和基于通气流量的低通气指数，这些变量仅由床头抬高和使用经鼻高流量氧疗的四种不同组合中的通气流量信号确定。这些数据用于检验主要假设。

主要假设的结果：经鼻高流量氧疗期间床头角度对OSA的影响

图3总结了在四种不同条件下通过线性混合效应模型分析得出的反复性OSA特征频率的平均值和95%CI。除了基于通气流量的低通气指数外，通过床头抬高

和/或应用经鼻高流量氧疗，所有其他OSA特征的改善均较为明显。表3显示了用于评估床头抬高和经鼻高流量氧疗对睡眠研究变量影响的线性混合效应模型分析的结果。床头抬高和经鼻高流量氧疗在降低基于通气流量的呼吸暂停低通气指数（主要结果）方面效果显著，而干预措施之间没有相互作用。与单用经鼻高流量氧疗相比，额外的床头抬高干预可显著降低基于通气流量的呼吸暂停低通气指数（差异：平均12次事件/小时；95%CI，2次事件/小时-21次事件/小时； $P=0.022$ ）验证了主要假设。

上体抬高和经鼻高流量氧疗对OSA频率和夜间低氧血症的影响

对照组（术前未经治疗）基于通气流量的呼吸暂停低通气指数为 60 ± 12 次事件/小时（平均值 \pm 标准差； $n=19$ ）。在床头抬高的情况下，这项参数减少了15（95%CI，6-30）次事件/小时（ $P=0.002$ ）；在经鼻高流量氧疗下减少了11（95%CI，1-21）次事件/小时（ $P=0.028$ ）；在同时使用床头抬高与经鼻高流量氧疗情况下减少了23（95%CI，13-32）次事件/小时（38%），结合床头抬高和高流量鼻导管（ $P<0.001$ ；线性混合效应模型；

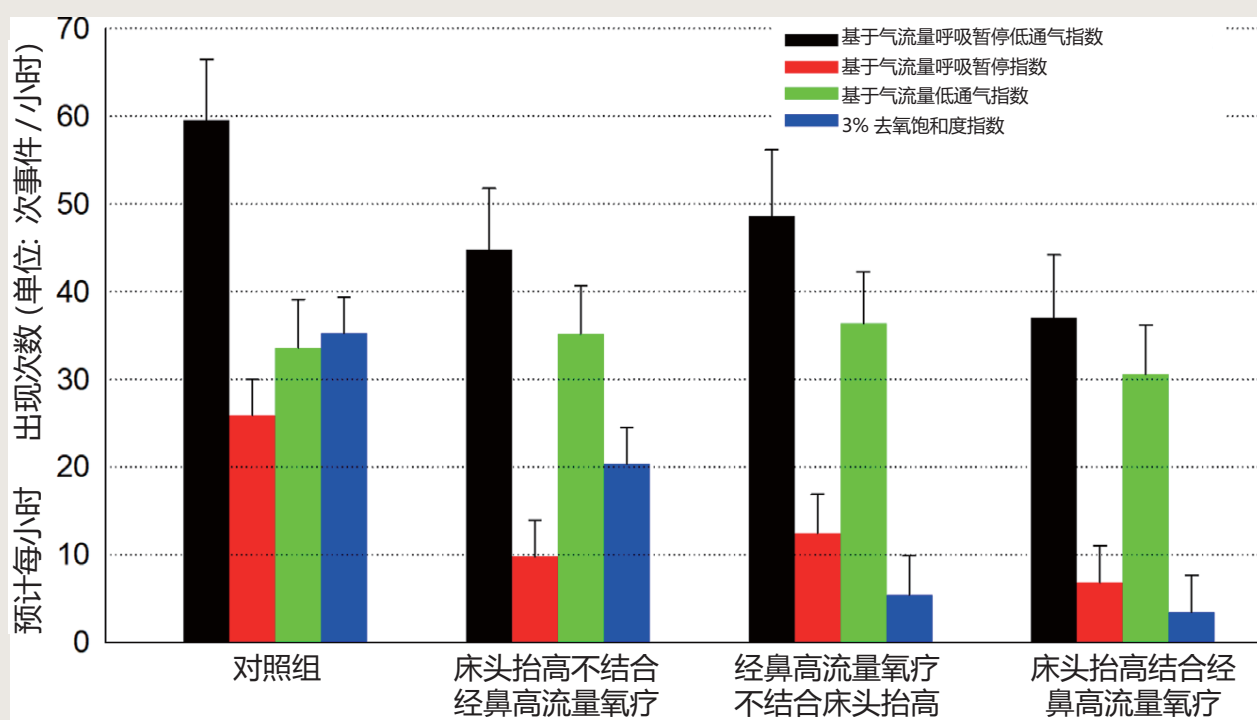


图3. 对19位受试者通过线性混合效应模型对床头抬高与经鼻高流量氧疗四种不同组合下评估OSA特征频率总结。竖条代表线性混合效应模型对四种不同干预分析得出的均值及95%CI。基于气流量呼吸暂停低通气指数、基于气流量呼吸暂停指数及基于气流量低通气指数分别统称为修正呼吸暂停低通气指数、呼吸暂停指数、低通气指数，是由不含去氧饱和度标准的气体流量信号确定。对照组 = 床头未抬高 未进行经鼻高流量氧疗，床头抬高组 = 床头抬高30度，经鼻高流量氧疗 = 20 L/分钟气流量及40%氧浓度。

表 3. 评估床头抬高 30 度和经鼻高流量氧疗对睡眠研究变量影响的线性混合效应模型分析结果。

	3 种效果分析					
	平卧位结合经鼻高流量氧疗			对照组		
	床头抬高 30 度未结合经鼻高流量氧疗			平卧位结合经鼻高流量氧疗		
	差值 (95% CI)	P	交互作用	差值 (95% CI)	P	差值 (95% CI)
基于气流量的呼吸暂停低通气指数, 次 / 小时	12(2to21)	0.022	0.639	15(6to30)	0.002	23(13to32)
基于气流量的低通气指数, 次 / 小时	6(-1to12)	0.08	0.019	16(10to22)	<0.001	19(13to25)
基于气流量的呼吸暂停指数, 次 / 小时	-6(-2to13)	0.120	0.148	-2(8to5)	0.647	-3(-4to10)
3% 去氧饱和度指数, 次 / 小时	2(-3to7)	0.458	0.001	15(10to20)	<0.001	32(27to37)
平均最低血氧饱和度, %	0(-1to1)	0.689	0.419	0(-2to1)	0.449	-5(-6to-4)
最低血氧饱和度, %	-1(-5to5)	0.855	0.921	-1(-5to4)	0.733	-14(-19to-10)
SpO ₂ < 90% 的时间百分比, %	0(-4.7to4.8)	0.990	0.690	-1.3(-5.7to3.2)	0.569	3.6(-0.9to8.2)

数值为估计平均值和 95% CI。基于气流量的呼吸暂停低通气指数、基于气流量的呼吸暂停指数和基于气流量的低通气指数分别是修正的呼吸暂停低通气指数、呼吸暂停指数和低通气指数, 是由不含去氧饱和度和标准的气体流量信号确定。床头抬高 = 床头抬高 30 度, 经鼻高流量氧疗 = 20 L/ 分钟流量, 氧浓度为 40%。SpO₂ 脉搏血氧仪测定的血氧饱和度。

表 3)。虽然单用经鼻高流量氧疗和单用床头抬高都能以同样小的剂量减少基于通气流量的呼吸暂停低通气指数, 联合使用上述干预措施似乎可产生相加效应。由于床头抬高和经鼻高流量氧疗均对基于通气流量的呼吸暂停指数产生显著影响, 但对低通气指数无显著影响, 因此认为基于通气流量的呼吸暂停低通气指数的降低是由呼吸模式从呼吸暂停转变为低通气以及从低通气转变为正常呼吸, 如图 2 所示。虽然单纯床头抬高的效果仅限于改善反复性 OSA 特征的频率, 但经鼻高流量氧疗也可以单独或结合床头抬高对改善夜间氧合变量和 OSA 频率产生显著影响。与术前未经治疗的对照组情况相比, 经鼻高流量氧疗将术前未经治疗情况下的最低 SpO₂ 值显著提高 5% (93 ± 2%; P<0.001)。

讨论

在这项随机交叉试验中, 我们发现①与单用经鼻高流量氧疗相比, 同时进行 30 度上体抬高体位可显著降低未经治疗的中重度 OSA 患者术后的基于通气流量的呼吸暂停低通气指数; ②上体抬高的效果仅限于改善 OSA 频率, 而经鼻高流量氧疗对改善夜间低氧血症和 OSA 频率都有显著效果; ③经鼻高流量氧疗结合上体抬高可使基于通气流量的呼吸暂停低通气指数降低 38%。

研究结果的临床意义

经鼻高流量导管给氧已成为急性呼吸衰竭时常用的非侵入性呼吸支持形式^[18]; 然而, 经鼻高流量氧疗在围术期的临床应用适应证仍不确定, 似乎仅限于特定的患者人群, 如心脏或胸部手术后的高危和 / 或肥胖患者^[19,20]。上体抬高是重症监护病房和术后患者预防静止性肺误吸和改善肺功能的推荐体位^[21,22]。也有研究表明: 上体抬高在不损害睡眠质量或破坏睡眠结构的情况下能够改善分娩后早期妊娠相关的 OSA^[23-25]。我们证实了 20 L/ 分钟经鼻高流量氧疗和上体抬高 30 度对术后 OSA 的治疗效果。单用经鼻高流量氧疗或床头抬高改善基于通气流量的呼吸暂停低通气指数具有统计学意义, 但临床意义并不充分。然而, 经鼻高流量氧疗结合床头抬高使基于通气流量的呼吸暂停低通气指数降低了 38%。此外, 我们发现: 经鼻高流量氧疗使患者术后夜间氧合得到了显著改善。尽管结合治疗对 OSA 的影响明显小于经鼻持续气道正压治疗, 但 96% 的受试者在整个参与研究的夜晚难以入睡。对于中重度 OSA 患者, 经鼻高流量氧疗结合上体抬高 30 度将是一种具有临床意义的术后气道管理策略, 而未来需要进一步研究其对肥胖且伴有

OSA 患者的术后心肺并发症是否具有有利影响, 特别是对于可能存在肥胖低通气综合征的肥胖 OSA 患者^[26]。

上体抬高结合经鼻高流量氧疗改善 OSA 的机制

经鼻高流量氧疗和床头抬高均能显著降低基于通气流量的呼吸暂停低通气指数; 然而, 我们认为每种方法都有不同的作用机制。经鼻高流量氧疗氧流量每增加 10 L/分钟, 气道压力增加约 1 cm 水柱^[8]。本研究应用了 20 L/分钟的氧流量, 气道压力预计仅增加 2 cm 水柱, 远低于对中重度 OSA 患者施行经鼻持续气道正压产生的治疗压力水平 (8 cm 水柱或更高), 这表明经鼻高流量氧疗有其他机制参与。尽管在治疗过程中会导致患者不适感增加, 但更高气流量的经鼻导管高流量氧疗将可能会进一步减少基于通气流量的呼吸暂停低通气指数。

这项研究的受试者在经鼻高流量氧疗过程中都吸入了温暖湿化的 40% 氧气。据报道, 单独给氧可以降低 OSA 患者呼吸控制系统的环路增益, 从而降低呼吸暂停低通气指数^[27,28]。OSA 患者术后氧疗的有益效果也已得到了证实^[29]。除了个体对控制通气的内在敏感性, 阿片类药物及术后功能残气量的减少均能够显著影响环路增益^[30]。通过上呼吸道的高速气流也可能通过刺激呼吸道黏膜上的寒冷、压力和流量感受器, 改良上呼吸道的呼吸控制, 但由于在经鼻高流量氧疗中气体和气道正压较为温暖, 因而实现这种机制的可能性较小^[31,32]。

上体抬高改变了上呼吸道软组织 (如舌体) 的重力方向, 并通过增加肺容量增加了咽部呼吸道的纵向张力^[31,33,34]。Tagaito 等人的研究结果表明, 60 度坐姿可使咽部呼吸道闭合压降低 6 cm 水柱, 相当于鼻腔持续气道正压的治疗水平效应^[12]。在镇静状态下的正常受试人群^[35]和自然睡眠状态下的重度 OSA 患者^[36]中, 上体抬高 30 度改善咽部气道塌陷的有效性已得到了证实。然而, 对于中重度 OSA 患者, 仅通过上体抬高 30 度和 / 或经鼻高流量氧疗是否能够实现具有临床意义的咽部呼吸道扩张仍有待检验。这项研究通过内窥镜评估全麻状态和无力状态下咽部呼吸道的通畅性, 分析结果将在不久后单独发表。

研究的局限性

由于该假设的检验方法有限, 因此很难对该临床结局进行解释。首先, 我们没有进行睡眠和觉醒状态的标准多导睡眠图测量, 因此, 基于通气流量的呼吸暂停低通气指数将可能由于围术期患者睡眠有效性的差异而被

低估^[37]。然而, 呼吸暂停和低通气的定义与 SpO₂ 降低不同, 后者可能包括更多的被排除在分析之外的短期事件, 如短期呼吸暂停和通气不足。因此, 针对睡眠研究参数的更为专业的定义, 可更为精确地对上体抬高和经鼻高流量氧疗对夜间呼吸的影响结果进行解释。在这种情况下, 本研究采用的交叉研究设计可以减小这种限制。尽管术后连续两个晚上的交叉测量不能完全消除携带效应, 但可接受的最小携带效应可以被认为是一个潜在的混杂因素。此外, 两种方式结合应用明显降低了 OSA 的严重程度, 显著降低了基于通气流量的呼吸暂停指数而不改变基于通气流量的低通气指数, 这表明结果的可靠性。尽管在正常受试者中记录到上体抬高对睡眠质量和唤醒存在负面影响^[38,39], 但通过多导睡眠图监测发现, 上体抬高对 OSA 患者睡眠质量和呼吸相关唤醒没有影响或并未改善^[13,23,40], 以上结果也证实了我们的发现。其次, 与床头抬高 30/0 度组相比, 床头抬高 0/30 度组在家中的术前呼吸暂停低通气指数更高, 并且尽管受试者进行了适当的随机分配, 床头抬高 30/0 度组的更多受试者无法完成术后第 1 晚和第 2 晚的连续性的睡眠研究。主要假设基本上是通过交叉研究设计在某一受试者中不同条件之间的变化来检验的。两组患者术前 OSA 严重程度的差异被认为对本研究结果的影响甚微。第三, 本研究未控制头部 (屈曲、伸展、旋转) 和身体 (侧卧、仰卧) 姿势, 而这些因素往往会显著影响咽部气道塌陷和呼吸暂停低通气指数^[41-44]。第四, 阿片类药物的使用和剂量往往会影响呼吸暂停和通气不足的频率, 但在本研究中没有得到控制; 然而, 术后使用的阿片类药物总剂量在两组之间没有差异 (表 1)。第五, 由于新冠肺炎大流行, 我们没有对 6 位受试者进行术前气道评估。但由于受试者之间的差异很小, 因此整体气道评估数据结果不会受到改变。最后, 在整个研究期间, 我们没有对受试者经鼻高流量氧疗的实际使用情况进行监测。与当今精密的持续气道正压呼吸机不同, 商业销售的经鼻高流量氧疗机未配备具有依从性的监测系统。测量期间鼻导管的意外错位可能会影响经鼻高流量氧疗的效果, 从而影响本研究的结果。然而, 这种事件较为罕见, 因为在开始睡眠研究之前严格检查了鼻导管安装的适当性, 并且此类事件可能导致基线 SpO₂ 降低, 而在人工分析睡眠研究数据时未观察到该种情况。

综上所述, 经鼻高流量氧疗与上体抬高 30 度相结合能够有效地降低 OSA 的严重程度并改善夜间氧合。其对 OSA 治疗的效果不如持续气道正压治疗, 但在患

者拒绝持续气道正压治疗或因其他原因不适合的情况下，可将其作为术后气道管理的替代策略。

致谢

Acknowledgments

The authors thank Sara Shimizu, M.D., (Shimizu Orthopedic Plastic Surgery Clinic, Tokyo, Japan) for her assistance with improving the manuscript.

研究支持

Research Support

This study was supported by Grants-in-Aid for Scientific Research (KAKENHI) by the Japan Society for the Promotion of Science (Tokyo, Japan) grant No. 19K18237 (to the primary investigator, Dr. Sakaguchi).

利益冲突

Competing Interests

Dr. Isono received payments for his academic advice from Nihon Kohden Japan, Tokyo, Japan, which manufactures and sells the portable sleep study device used in this study. This work is attributed to the Department of Anesthesiology, Graduate School of Medicine, Chiba University, Chiba, Japan. The other authors declare no competing interests.

研究可重复性

Reproducible Science

Full protocol available at: shirohisono@yahoo.co.jp. Raw data available at: shirohisono@yahoo.co.jp.

通信地址

Correspondence

Address correspondence to Dr. Isono: Department of Anesthesiology, Chiba University Graduate School of Medicine, 1-8-1 Inohana, Chuo-Ku, Chiba 260-8670, Japan. shirohisono@yahoo.co.jp. 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. Memtsoudis SG, Stundner O, Rasul R, Chiu YL, Sun X, Ramachandran SK, Kaw R, Fleischut P, Mazumdar M: The impact of sleep apnea on postoperative utilization of resources and adverse outcomes. *Anesth Analg* 2014; 118:407-18
2. Kaw R, Chung F, Pasupuleti V, Mehta J, Gay PC, Hernandez AV: Meta-analysis of the association between obstructive sleep apnoea and postoperative outcome. *Br J Anaesth* 2012; 109:897-906
3. Liao P, Luo Q, Elsaid H, Kang W, Shapiro CM, Chung F: Perioperative auto-titrated continuous positive airway pressure treatment in surgical patients with obstructive sleep apnea: a randomized controlled trial. *Anesthesiology* 2013; 119:837-47
4. Nagappa M, Mokhlesi B, Wong J, Wong DT, Kaw R, Chung F: The effects of continuous positive airway pressure on postoperative outcomes in obstructive sleep apnea patients undergoing surgery: A systematic review and meta-analysis. *Anesth Analg* 2015; 120:1013-23
5. Oppenheimer M, Cozowicz C, Bugada D, Mokhlesi B, Kaw R, Auckley D, Chung F, Memtsoudis SG: Does obstructive sleep apnea influence perioperative outcome? A qualitative systematic review for the Society of Anesthesia and Sleep Medicine Task Force on Preoperative Preparation of Patients with Sleep-Disordered Breathing. *Anesth Analg* 2016; 122:1321-34
6. Guralnick AS, Pant M, Minhaj M, Sweitzer BJ, Mokhlesi B: CPAP adherence in patients with newly diagnosed obstructive sleep apnea prior to elective surgery. *J Clin Sleep Med* 2012; 8:501-6
7. Nishimura M: High-flow nasal cannula oxygen therapy in adults: Physiological benefits, indication, clinical benefits, and adverse effects. *Respir Care* 2016; 61:529-41
8. Parke RL, Eccleston ML, McGuinness SP: The effects of flow on airway pressure during nasal high-flow oxygen therapy. *Respir Care* 2011; 56:1151-5
9. McGinley BM, Patil SP, Kirkness JP, Smith PL, Schwartz AR, Schneider H: A nasal cannula can be used to treat obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176:194-200
10. Nilius G, Wessendorf T, Maurer J, Stoohs R, Patil SP, Schubert N, Schneider H: Predictors for treating obstructive sleep apnea with an open nasal cannula system (transnasal insufflation). *Chest* 2010; 137:521-8
11. Haba-Rubio J, Andries D, Rey V, Michel P, Tafti M, Heinzer R: Effect of transnasal insufflation on sleep disordered breathing in acute stroke: A preliminary study. *Sleep Breath* 2012; 16:759-64
12. Tagaito Y, Isono S, Tanaka A, Ishikawa T, Nishino T: Sitting posture decreases collapsibility of the passive pharynx in anesthetized paralyzed patients with obstructive sleep apnea. *Anesthesiology* 2010; 113:812-8
13. McEvoy RD, Sharp DJ, Thornton AT: The effects of posture on obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis* 1986; 133:662-6
14. Isono S: Optimal combination of head, mandible and body positions for pharyngeal airway maintenance during

- perioperative period: Lesson from pharyngeal closing pressures. *Semin Anesth* 2007; 26:83-93
15. Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S: The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med* 1993; 328:1230-5
 16. Chung F, Yegneswaran B, Liao P, Chung SA, Vairavanathan S, Islam S, Khajehdehi A, Shapiro CM: STOP questionnaire: A tool to screen patients for obstructive sleep apnea. *Anesthesiology* 2008; 108:812-21
 17. The Report of an American Academy of Sleep Medicine Task Force: Sleep-related breathing disorders in adults: Recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. *Sleep* 1999; 22:667-89
 18. Oczkowski S, Ergon B, Bos L, Chatwin M, Ferrer M, Gregoret C, Heunks L, Frat JP, Longhini F, Nava S, Navalesi P, Ugurlu AO, Pisani L, Renda T, Thille AW, Winck JC, Windisch W, Tonia T, Boyd J, Sotgiu G, Scala R: ERS clinical practice guidelines: High-flow nasal cannula in acute respiratory failure. *Eur Respir J* 2022; 59: 2101574
 19. Chaudhuri D, Granton D, Wang DX, Burns KEA, Helviz Y, Einav S, Trivedi V, Mauri T, Ricard JD, Mancebo J, Frat JP, Jog S, Hernandez G, Maggiore SM, Mbuagbaw L, Hodgson CL, Jaber S, Goligher EC, Brochard L, Rochwerg B: High-flow nasal cannula in the immediate postoperative period: A systematic review and meta-analysis. *Chest* 2020; 158:1934-46
 20. Futier E, Paugam-Burtz C, Godet T, Khoy-Ear L, Rozenchwaj S, Delay JM, Verzilli D, Dupuis J, Chanques G, Bazin JE, Constantin JM, Pereira B, Jaber S; OPERA Study Investigators: Effect of early postextubation high-flow nasal cannula vs conventional oxygen therapy on hypoxaemia in patients after major abdominal surgery: A French multicentre randomised controlled trial (OPERA). *Intensive Care Med* 2016; 42:1888-98
 21. Drakulovic MB, Torres A, Bauer TT, Nicolas JM, Nogué S, Ferrer M: Supine body position as a risk factor for nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients: A randomised trial. *Lancet* 1999; 354:1851-8
 22. Nielsen KG, Holte K, Kehlet H: Effects of posture on postoperative pulmonary function. *Acta Anaesthesiol Scand* 2003; 47:1270-5
 23. Zaremba S, Mueller N, Heisig AM, Shin CH, Jung S, Leffert LR, Bateman BT, Pugsley LJ, Nagasaka Y, Duarte IM, Ecker JL, Eikermann M: Elevated upper body position improves pregnancy-related OSA without impairing sleep quality or sleep architecture early after delivery. *Chest* 2015; 148:936-44
 24. Jung S, Zaremba S, Heisig A, Eikermann M: Elevated body position early after delivery increased airway size during wakefulness, and decreased apnea hypopnea index in a woman with pregnancy related sleep apnea. *J Clin Sleep Med* 2014; 10:815-7
 25. Fujita N, Grabitz SD, Shin CH, Hess PE, Mueller N, Bateman BT, Ecker JL, Takahashi O, Houle TT, Nagasaka Y, Eikermann M: Nocturnal desaturation early after delivery: Impact of delivery type and the beneficial effects of Fowler's position. *Br J Anaesth* 2019; 122:e64-6
 26. Kaw R, Wong J, Mokheles B: Obesity and obesity hypoventilation, sleep hypoventilation, and postoperative respiratory failure. *Anesth Analg* 2021; 132:1265-73
 27. Mehta V, Vasu TS, Phillips B, Chung F: Obstructive sleep apnea and oxygen therapy: A systematic review of the literature and meta-analysis. *J Clin Sleep Med* 2013; 9:271-9
 28. Wellman A, Malhotra A, Jordan AS, Stevenson KE, Gautam S, White DP: Effect of oxygen in obstructive sleep apnea: role of loop gain. *Respir Physiol Neurobiol* 2008; 162:144-51
 29. Liao P, Wong J, Singh M, Wong DT, Islam S, Andrawes M, Shapiro CM, White DP, Chung F: Postoperative oxygen therapy in patients with OSA: A randomized controlled trial. *Chest* 2017; 151:597-611
 30. Isono S: Obstructive sleep apnea of obese adults: pathophysiology and perioperative airway management. *Anesthesiology* 2009; 110:908-21
 31. Sant'Ambrogio G, Mathew OP, Fisher JT, Sant'Ambrogio FB: Laryngeal receptors responding to transmural pressure, airflow and local muscle activity. *Respir Physiol* 1983; 54:317-30
 32. Stella MH, England SJ: Modulation of laryngeal and respiratory pump muscle activities with upper airway pressure and flow. *J Appl Physiol* (1985) 2001; 91:897-904
 33. Tagaito Y, Isono S, Remmers JE, Tanaka A, Nishino T: Lung volume and collapsibility of the passive pharynx in patients with sleep-disordered breathing. *J Appl Physiol* (1985) 2007; 103:1379-85
 34. Kohno A, Kitamura Y, Kato S, Imai H, Masuda Y, Sato Y, Isono S: Displacement of the hyoid bone by muscle paralysis and lung volume increase: The effects of obesity and obstructive sleep apnea. *Sleep* 2019; 42:zsy198
 35. Ikeda H, Ayuse T, Oi K: The effects of head and body positioning on upper airway collapsibility in normal subjects who received midazolam sedation. *J Clin Anesth* 2006; 18:185-93
 36. Neill AM, Angus SM, Sajkov D, McEvoy RD: Effects of

- sleep posture on upper airway stability in patients with obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155:199-204
37. Chung F, Liao P, Yegneswaran B, Shapiro CM, Kang W: Postoperative changes in sleep-disordered breathing and sleep architecture in patients with obstructive sleep apnea. *Anesthesiology* 2014; 120:287-98
38. Cole RJ: Postural baroreflex stimuli may affect EEG arousal and sleep in humans. *J Appl Physiol* (1985) 1989; 67:2369-75
39. Roach GD, Matthews R, Naweed A, Kontou TG, Sargent C: Flat-out napping: The quantity and quality of sleep obtained in a seat during the daytime increase as the angle of recline of the seat increases. *Chronobiol Int* 2018; 35:872-83
40. Souza FJFB, Genta PR, de Souza Filho AJ, Wellman A, Lorenzi-Filho G: The influence of head-of-bed elevation in patients with obstructive sleep apnea. *Sleep Breath* 2017; 21:815-20
41. Walsh JH, Leigh MS, Paduch A, Maddison KJ, Armstrong JJ, Sampson DD, Hillman DR, Eastwood PR: Effect of body posture on pharyngeal shape and size in adults with and without obstructive sleep apnea. *Sleep* 2008; 31:1543-9
42. Walsh JH, Maddison KJ, Platt PR, Hillman DR, Eastwood PR: Influence of head extension, flexion, and rotation on collapsibility of the passive upper airway. *Sleep* 2008; 31:1440-7
43. Isono S, Tanaka A, Nishino T: Lateral position decreases collapsibility of the passive pharynx in patients with obstructive sleep apnea. *Anesthesiology* 2002; 97:780-5
44. Isono S, Tanaka A, Tagaito Y, Ishikawa T, Nishino T: Influences of head positions and bite opening on collapsibility of the passive pharynx. *J Appl Physiol* (1985) 2004; 97:339-46

点评

经鼻高流量氧疗——术后气道管理的替代策略

安徽医科大学第二附属医院麻醉与围术期医学科 张野

阻塞性呼吸睡眠暂停 (obstructive sleep apnea, OSA) 是一种常见的慢性睡眠相关呼吸障碍, 未经治疗的 OSA 与不良健康结局 (如心血管疾病、脑血管时间延长、糖尿病和认知障碍) 呈正相关^[1]。同时, 此类疾病也是术后全因死亡的危险因素, 死亡风险随着 OSA 的严重程度而增加。因此, 进行有效的治疗显得尤为重要, 持续气道正压通气是治疗 OSA 的一线疗法^[2]。

经鼻高流量氧疗是一种全新的无创通气疗法, 在临床实践中得到了广泛的应用。与其他标准氧疗法相比, 经鼻高流量氧疗具有一系列优势, 如减少解剖死腔、调节氧浓度以及全气道湿化改善纤毛功能。目前多项研究显示, 经鼻高流量氧疗能够改善缺氧性呼吸衰竭以及拔管后、心脏术后呼吸睡眠暂停患者的氧合^[3-5]。但是对于处在呼吸衰竭危险状态下的患者, 经鼻高流量氧疗的可耐受性可能会导致患者错过最佳插管时机^[5]。因此, 亟需对受试者进行评估。

Y. Sakaguchi 等人^[6]通过随机交叉研究, 对纳入的 23 例中重度 OSA 患者进行了研究——对经鼻高流量氧疗 (20 L/分钟, 40% 氧浓度) 结合有无上体抬高 (床头抬高 30 度) 对患者修正的基于流量的呼吸暂停低通气指数的影响进行了调查。根据有无使用高流量氧疗结合有无床头抬高 30 度将患者排列成四种不同的组合方式, 即既无高流量氧疗也无床头抬高; 仅高流量氧疗; 仅床头抬高 30 度; 高流量氧疗结合床头抬高 30 度。该研究发现, 床头抬高和经鼻高流量氧疗对降低基于流量的呼吸暂停低通气指数 (主要结果) 影响显著。与未干预组相比, 仅床头抬高 30 度能够减少基于流量的呼吸暂停低通气指数 15 次事件/小时 (95% 置信区间 [confidence interval, CI], 6-30; $P=0.002$) ; 仅使用高流量氧疗能够减少 10.9 次事件/小时 (95% CI, 1-21; $P=0.028$) ; 使用高流量氧疗结合床头抬高能够减少 23 次事件/小时 (95% CI, 13-32; $P<0.001$) 。通过重复线性混合效应模型分析发现, 与仅使用高流量氧疗相比, 床头抬高 30 度显著降低了基于流量的呼吸暂停低通气指数 12 次事件/小时 (95% CI, 2-21; $P=0.022$) 。此外, 通过对 1 例重度 OSA 患者四种不同睡眠状态下的经鼻的呼吸压力信号差异分析, 患者在既无床头抬高又无高流量氧疗的睡眠状态下, 主要呼吸模式特征为呼吸暂停, 而在床头抬高 30 度的情况下, 无论有无使用经鼻高流量氧疗睡眠期间, 主要呼吸模式则转变为通气不足。Y. Sakaguchi 等人的研究, 证明了经鼻高流量氧疗和抬高上体能够降低 OSA 的严重程度和改善夜间氧合。

参考文献

1. Jordan AS, McSharry DG, Malhotra A. Adult obstructive sleep apnoea. *Lancet* (London, England) 2014;383:736-47.
2. Arnaud C, Bochaton T, Pépin JL, Belaidi E. Obstructive sleep apnoea and cardiovascular consequences: Pathophysiological mechanisms. *Archives of cardiovascular diseases* 2020;113:350-8.
3. Rochwerg B, Granton D, Wang DX, et al. High flow nasal cannula compared with conventional oxygen therapy for acute hypoxemic respiratory failure: a systematic review and meta-analysis. *Intensive care medicine* 2019;45:563-72.
4. Cortegiani A, Longhini F, Madotto F, et al. High flow nasal therapy versus noninvasive ventilation as initial ventilatory strategy in COPD exacerbation: a multicenter non-inferiority randomized trial. *Critical care* (London, England) 2020;24:692.
5. Nishimura M. High-Flow Nasal Cannula Oxygen Therapy in Adults: Physiological Benefits, Indication, Clinical Benefits, and Adverse Effects. *Respiratory care* 2016;61:529-41.
6. Sakaguchi Y, Nozaki-Taguchi N, Hasegawa M, Ishibashi K, Sato Y, Isono S. Combination Therapy of High-flow Nasal Cannula and Upper-body Elevation for Postoperative Sleep-disordered Breathing: Randomized Crossover Trial. *Anesthesiology* 2022;137:15-27.

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

有关苏醒期奖赏回路的历史性证据和现代证据

Historical and Modern Evidence for the Role of Reward Circuitry in Emergence

Mitra Heshmati, Michael R. Bruchas

翻译：中国人民解放军北部战区总医院麻醉科 曹惠鹏；审校：华中科技大学同济医学院附属协和医院麻醉科 林云

摘要

越来越多的证据支持大脑奖赏回路在调节唤醒和麻醉苏醒中的作用。因为临床实践中不存在起效快且苏醒平稳的药物，苏醒仍是我们研究的重点。通常认为腹侧被盖区和伏隔核两个脑区是中脑边缘奖赏回路的组成部分，本篇综述讨论了这两个脑区在丙泊酚麻醉和挥发性麻醉药麻醉苏醒所发挥作用的临床和临床前证据。而对现代系统神经学的研究办法应用于神经回路研究，将有助于跨越临床前和临床研究之间的巨大差距，推动研发加速苏醒而不出现躁动或谵妄的治疗方案。本文建议神经学家将全脑网络活动模型纳入未来研究中，以展示临床前研究的转化价值，促进与临床医生麻醉师进行富有成效的沟通和交流。

(ANESTHESIOLOGY 2022; 136:997-1014)

全身麻醉苏醒期是指从麻醉状态到清醒状态的动态过渡时期，处于该时期接受围术期护理的患者仍然面临着不可预知的风险且处于虚弱状态^[1-3]。一些证据表明，苏醒是由与药物清除^[4-6]无关的另外的神经活动调节的^[7-9]，而不单纯像麻醉苏醒延迟模型所描述的那样，是麻醉诱导的反向过程。在许多手术中，需要快速唤醒病例从而对患者的术后认知和运动能力进行评估。因此，出于患者安全和围术期效率的考虑，需快速平稳地进行苏醒。为什么部分患者能够比其他患者更快地从更高浓度的麻醉药中苏醒、以及为什么部分患者会在苏醒过程中变得激动、好斗，就目前而言，上述问题在多个层面上都没有找到令人满意的答案。总之，这种不可预测性和缺乏促进苏醒的既定疗法，突显出更好地了解介导麻醉苏醒的基本神经药理学机制的重要性。

在苏醒期表现出来的躁动可能会引发危险，因为患者表现出好斗的行为状态，可能导致自我伤害、伤害医务人员、拔除动静脉导管、自行拔出气管导管以及引发气道梗阻。术后谵妄还可能导致住院时间延长和临床结果恶化^[10-12]。对缓解躁动和谵妄等不良苏醒反应作出的相关努力，目前集中在避免应用吸入麻醉药或在吸入麻醉药的基础上联合应用静脉镇静药（如 $\alpha 2$ 受体激动剂右美托咪定）^[13-18]。

然而，这些研究的结果因患者人群而存在较大的差异^[19,20]，而且在不同麻醉条件下调节苏醒的基本神经元机制仍不清楚。吸入麻醉或丙泊酚麻醉的麻醉苏醒的机制直接与 γ -氨基丁酸（ γ -aminobutyric acid, GABA）受体有关，这种机制与氯胺酮麻醉后苏醒的机制（阻断谷氨酸进行神经传递的作用）不一致^[21,22]。然而，大脑中存在常见的麻醉基质位点，如下丘脑神经元的激活^[23]。在本文中，我们将重点讨论使用丙泊酚、七氟烷或异氟烷维持全身麻醉的研究，因为研究苏醒期中脑边缘回路的大部分文献都与这些研究有关。需要进一步的有关机制的基础科学研究来检验这些研究结果是否适用于不同的麻醉条件。临床上需要针对苏醒期和麻醉后的治疗措施，以提高麻醉管理的预见性、速度和安全性。优先考虑跨学科和多学科方法有助于基础神经学家发现这些知识空白。

几十年的文献积累证实：多巴胺能信号通过大脑奖赏回路促进苏醒（见综述^[24-26]）。在本文中，我们总结了关键的临床和临床前证据，该证据支持大脑中脑边缘多巴胺能奖赏回路在调节丙泊酚和挥发性麻醉药苏醒中发挥核心作用，其重点关注腹侧被盖区和伏隔核区。由于奖赏回路在调节情绪和与苏醒相关的行为状态中起着重要的作用，同样地，神经回路可能对苏醒期躁动的病

理生理具有重要作用。然后，为了促进临床前研究的治疗应用，我们讨论采用系统神经学的方法，桥接苏醒期大脑奖赏回路的临床前和临床研究（图1）。

直到最近，还没有在完整大脑中进行仔细检查的高分辨率方法，因而无法对回路动力学进行各自细胞类型和特定区域研究。然而，现在我们可以利用病毒介导和遗传方法来提供工程化的光激活化合物，并以单细胞分辨率进行全脑成像。这种更复杂的系统神经学方法可以用来了解清醒、啮齿类动物甚至非人灵长类动物行为的临床前模型的脑回路^[27-30]。为了将这些研究粒度置于有

临床意义的框架中，必须在全脑活动变化的背景下进行检查细胞水平机制的研究。

虽然已有大量文献描述了多巴胺回路在介导苏醒和奖赏强化行为中的作用，但本综述仅限于与临床执业麻醉医师特别相关的系统神经学研究（表1）。我们还向读者推荐了有关研究麻醉状态下大脑转录组学工具中脑边缘回路的综述^[58-62]和讨论^[63,64]，如单细胞RNA测序和规律成簇的间隔短回文重复/Cas9方法^[65-67]，但这些方法超出了本综述的研究范围。

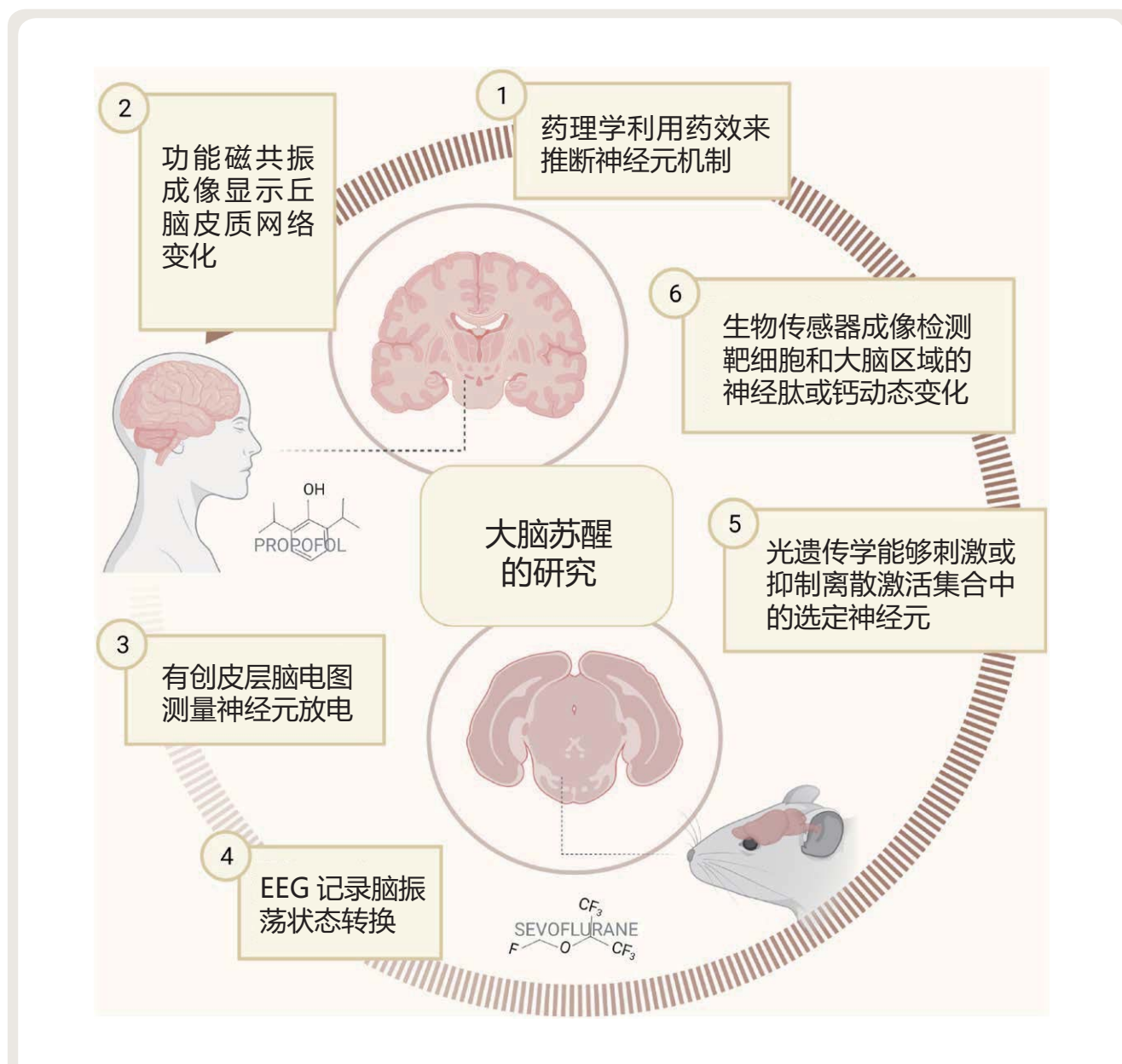


图1. 图上强调需要用转化研究弥合麻醉苏醒期临床前和临床研究之间的差距。编号框阐述了临床或临床前研究中的常用方法。插图显示了人类和小鼠大脑的中脑切片，以及正在研究中的两种最常见的麻醉药——丙泊酚和七氟烷的化学结构。该图是由BioRender.com绘制的。EEG，脑电图。

表 1. 选定的历史参考文献列表，研究中脑边缘回路在苏醒中的作用的主要临床前文章，以及推荐的有关苏醒的文献综述

引用	脑区 / 神经递质	麻醉药	物种	主要发现
历史性参考文献				
Eckenhoff 等 (1961) ^[1]		硫喷妥钠、氟烷、乙醚、环丙烷、笑气、脊麻	人类	首次描述在 14,436 例患者中出现“苏醒期兴奋”和麻醉药治疗的差异效应
Mantz 等 (1994) ^[31]	纹状体 / 多巴胺	氟烷、异氟烷、硫喷妥钠、氯胺酮	大鼠	麻醉药显著改变纹状体突触体的自发和诱发多巴胺释放
Irifune 等 (1997) ^[32]	伏隔核 / 多巴胺	异氟烷	小鼠	HPLC 分析显示苏醒期多巴胺周转增加，运动亢进
Tsukada 等 (1999) ^[33]	纹状体 / 多巴胺	异氟烷	恒河猴	正电子发射断层扫描和微透析显示异氟烷增强 DAT 抑制和 D2 受体结合
Fiset 等 (1999) ^[34]	丘脑内侧、中脑	丙泊酚	人类	正电子发射断层扫描显像显示脑血流、中脑和丘脑变化
脑区特异性操作				
Kelz 等 (2008) ^[35]	下丘脑 / 食欲素	异氟烷、七氟烷	小鼠	食欲素能神经元缺失或应用 orexin-1 拮抗剂可致延迟苏醒，而非诱导苏醒
Mhuirheartaigh 等 (2010) ^[36]	壳核、丘脑、皮层	丙泊酚	人类	功能性磁共振成像血氧水平依赖性成像显示皮层下连接性改变
Shirasaka 等 (2011) ^[37]	前额叶皮层 / 食欲素	丙泊酚	大鼠	ICV 注射食欲素可加速苏醒，增加前额叶皮层去甲肾上腺素和多巴胺的释放
Solt 等 (2014) ^[38]	腹侧被盖区、黑质 / 多巴胺?	异氟烷、丙泊酚	大鼠	电刺激腹侧被盖区加速苏醒
McCarren 等 (2014) ^[39]	腹外侧视前核 / 去甲肾上腺素	异氟烷、右美托咪定	小鼠	VLPO 神经元的单细胞逆转录 - 聚合酶链反应及肾上腺素能的调控作用
Vazey 和 Aston-Jones (2014) ^[40]	蓝斑 / 去甲肾上腺素	异氟烷	大鼠	蓝斑神经元的化学遗传学激活加速苏醒
Zhou 等 (2015) ^[41]	腹侧被盖区 / 多巴	丙泊酚、异氟烷、氯胺酮	大鼠	羟基多巴胺损伤腹侧被盖区多巴胺神经元延缓异丙酚而非异氟醚的苏醒
Taylor 等 (2016) ^[42]	腹侧被盖区 / 多巴	异氟烷	小鼠	光遗传学激活腹侧被盖区的多巴胺神经元加速苏醒
Muindi 等 (2016) ^[21]	臂旁核 / 谷氨酸?	异氟烷	小鼠	电刺激臂旁核加速苏醒
Fu 等 (2017) ^[43]	中央内侧丘脑 / 去甲肾上腺素	丙泊酚	大鼠	中央内侧丘脑微量注射去甲肾上腺素促进苏醒
Du 等 (2018) ^[44]	蓝斑 / 去甲肾上腺素	丙泊酚、依托咪酯	斑马鱼	蓝斑神经元多巴胺 - β -羟化酶缺失，使静脉麻醉苏醒延迟
Yin 等 (2019) ^[45]	腹侧被盖区、下丘脑 / GABA	异氟烷	小鼠	激活下丘脑腹侧被盖区 GABA，苏醒延迟
Wang 等 (2019) ^[46]	臂旁核 / 谷氨酸	七氟烷	小鼠	激活臂旁核谷氨酸神经元加速苏醒
Zhang 等 (2019) ^[47]	网状丘脑 / 去甲肾上腺素	丙泊酚	小鼠	蓝斑到 TRN 去甲肾上腺素投射通过激活 $\alpha 1$ 肾上腺素能受体引起苏醒延迟
Torturo 等 (2019) ^[48]	腹侧被盖区 / 多巴胺	异氟烷	大鼠	异氟烷通过一种独特的钙介导机制抑制培养的大鼠多巴胺神经元的胞吐作用
Li 等 (2019) ^[49]	腹侧被盖区 / 食欲素	异氟烷	大鼠	腹侧被盖区显微注射食欲素通过激活多巴胺神经元促进苏醒
Zhang 等 (2020) ^[50]	前额叶皮层 / 乙酰胆碱、腺苷、去甲肾上腺素	异氟烷	小鼠	微透析研究显示神经递质从麻醉到清醒状态转换中的作用
Luo 等 (2020) ^[51]	基底前脑 / 乙酰胆碱	异氟烷、丙泊酚	小鼠	化学遗传学激活胆碱能神经元加速苏醒
Gretenkord 等 (2020) ^[52]	腹侧被盖区、前额叶皮层 / 多巴胺	氨基甲酸乙酯	大鼠	刺激腹侧被盖区和前额叶皮层中的 D1 受体促进觉醒
Ao 等 (2021) ^[53]	室旁丘脑 / 多巴胺	异氟烷	小鼠	苏醒后 PVT cFos 活性增强，由 D2 激动剂增强
Zhang 等 (2021) ^[54]	伏隔核壳 / 多巴胺	异氟烷	小鼠	D1 受体激动剂加速幼龄而非老龄小鼠的苏醒
Bao 等 (2021) ^[55]	伏隔核 / 多巴胺	七氟烷	小鼠	化学遗传学激活 D1 受体延迟诱导并加速苏醒
关于推荐苏醒的文献综述				
Franks (2008) ^[56]			人类 / 啮齿类动物	觉醒分子靶点
Brown 等 (2010) ^[57]			人类	麻醉与睡眠和昏迷的关系
Tarnal 等 (2016) ^[5]			人类	迟滞、神经惯性和主动苏醒
Kelz 等 (2019) ^[4]			啮齿类动物	苏醒神经递质的调制

DAT, 多巴胺转运体; GABA, γ -氨基丁酸; HPLC, 高压液相色谱; ICV, 脑室内; PVT, 室旁丘脑; TRN, 丘脑网状核; VLPO, 腹外侧视前核。

大脑奖赏回路

大脑奖赏回路，又称中脑边缘多巴胺系统或中脑边缘回路，它是由相互连接的皮层下和皮层脑区组成。这种回路在哺乳动物中的进化相对保守，它对调节生存所必要的如性行为^[68,69]和食物消耗^[70-80]等强化行为起着重要的作用。相同的脑区还可以调节睡眠/清醒的转换和苏醒状态，这对执行上述与奖赏相关的行为至关重要^[81-85]。大脑奖赏机制失调伴随着苏醒失调^[86]。例如，睡眠障碍是抑郁症、成瘾症、精神分裂症和帕金森病的重要特征，这些疾病具有缺失快感和奖赏回路功能失调等特点^[87,88]。

腹侧被盖区的多巴胺神经元投射到伏隔核，在中脑边缘多巴胺系统中形成一个关键的投射，该系统可引导奖赏相关行为且促进苏醒的回路（图2）^[58,89-98]。伏隔核是腹侧纹状体的一个中央处理中心，它将来自腹侧被盖区的输入与来自奖赏回路中无数脑区的输入整合在一起，已证明该回路可引导各种行为反应和情绪状态^[58,62,70,91,99-103]。纹状体中不同的神经化学标志物将神经元分为直接（“go”）或间接（“no-go”）通路^[58]。这些标志物包括多巴胺受体的G蛋白偶联受体，它们分为通过直接通路发出信号的D1（G_s偶联）受体或通过间接通路发出信号的D2（G_i偶联）受体。直接通路因其直接投射到中脑腹侧被盖区而得名，表达神经肽强啡肽和P物质；而间接通路表达包括脑啡肽和腺苷A2A受体^[58]。该区域在解剖学和功能特性上具有异质性，富含多种神经肽和包括乙酰胆碱等的调质^[58,70,97,99,100,104]。背侧纹状体表达与腹侧纹状体具有相似的多巴胺受体亚型，但投射到黑质而非腹侧被盖区，从而指导运动对刺激的反应。实际上，背侧纹状体的典型作用仅限于纯粹的感觉运动处理、腹侧纹状体的作用仅限于情绪处理，这两种作用之间的分离程度并不像我们先前认为的那样明确（见综述^[105]）。

γ -氨基丁酸介导的（GABA能）中棘神经元是伏隔核的主要神经元，占神经元总数的95%以上，在中棘神经元之间和长程GABA投射到中脑边缘奖赏回路中的其他脑区（图2）形成局部抑制性突触。约3%的伏隔核神经元为释放乙酰胆碱的胆碱能中间神经元，而不到2%的伏隔核神经元为通过生长抑素或小白蛋白释放GABA的抑制性中间神经元^[58,106]。因此，神经元除了表达多巴胺受体、 μ -阿片受体、谷氨酸受体、脑啡肽、强啡肽等神经肽信号转导底物外，伏隔核中还广泛

表达抑制性GABA受体。已知丙泊酚和挥发性麻醉剂（如七氟烷和异氟烷）的作用机制涉及直接激活GABA_A受体（见综述^[107]）。丙泊酚或挥发性麻醉剂与GABA受体的结合可能同时发生在中棘神经元和中间神经元，从而调节伏隔核微回路内的多巴胺能信号转导，并影响中脑边缘回路的长程GABA能投射。多巴胺信号还可改变在纹状体切片中研究的钙电流和N-甲基-D-天冬氨酸诱导的电流^[108-111]。伏隔核中多巴胺的释放、多巴胺D1受体的激活和deltaFosB转录激活的变化，在丙泊酚给药的行为和滥用中起着重要的作用^[112-115]。需要进一步的研究来确定行为苏醒过程中GABA、谷氨酸和多巴胺能的相互作用。

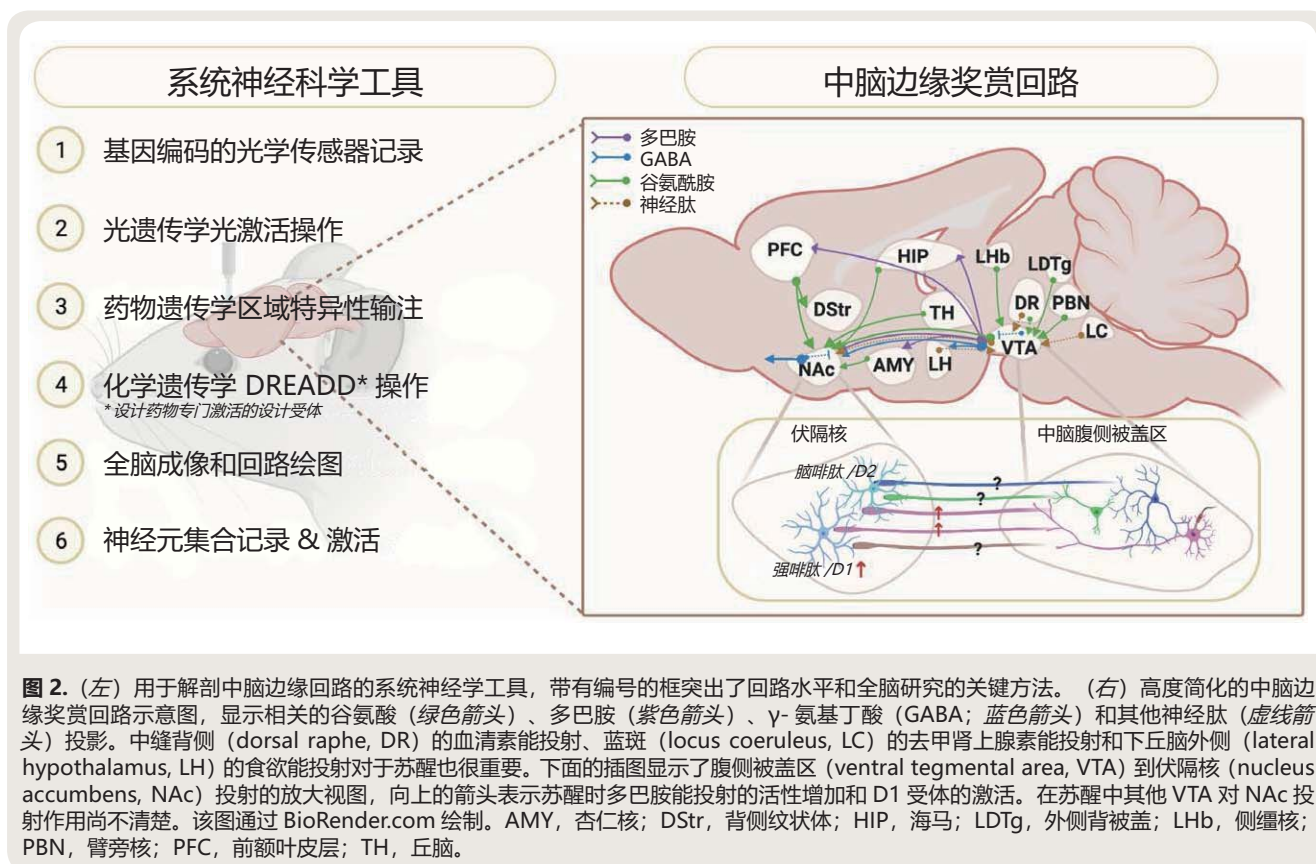
腹侧被盖区多巴胺神经元放电信号在奖赏预测中的错误，有助于指导和改变行为，增强寻求奖赏的动机^[70-74,116-119]。腹侧被盖区多巴胺神经元以两种不同的模式做出反应：维持多巴胺张力的单峰强直放电^[120-122]和被认为意外奖赏或显著事件的相位性爆发放电^[72,123-129]。从睡眠到清醒过渡期，多巴胺神经元的爆发活动增加^[81,82]。腹侧被盖区神经元的爆发性放电增加导致多巴胺释放到下游互联包括伏隔核、前额叶皮层、下丘脑和杏仁核的脑区（图2）^[94,98,130,131]。

通常来说，腹侧被盖区回路归因于协调多巴胺信号，并受到许多其他神经肽以及局部和远程GABA能、谷氨酸能、5-羟色胺能和胆碱能投射的调节^[98,132,133]。例如，腹侧被盖区GABA神经元直接向伏隔核胆碱能神经元上的突触发送远程投射，形成一个对奖赏增强和联想学习的重要特殊回路^[134]。腹侧被盖区GABA神经元还参与睡眠苏醒并受麻醉调节^[135-137]。苏醒时，腹侧被盖区GABA对伏隔核胆碱能神经元投射的作用尚不清楚。腹侧被盖区直接与丘脑、基底前脑、下丘脑中的食欲能神经元、蓝斑中的去甲肾上腺素能神经元和中缝背侧的5-羟色胺能神经元相连，每个神经元对调节苏醒都很重要，并且受麻醉影响的程度不同^[4,138,139]。

重要的是，全麻是一种药物诱导的可逆性昏迷，不同于自然睡眠（参见关于该主题的综述^[57,140]）。虽然对大脑奖赏回路的了解是从睡眠苏醒的研究中获得的，但不期望与麻醉后的苏醒的机制相同。在比较睡眠苏醒和本文谈及的麻醉研究时，必须考虑该重要提醒。

苏醒期奖赏回路的人类研究

药理学、神经影像学 and 基因操作证实了单胺能回路



在睡眠苏醒和全身麻醉苏醒中的作用。多巴胺和去甲肾上腺素是苏醒的重要神经递质介质, 在缺少多巴胺 β -羟化酶^[26,141,142]和多巴胺转运蛋白基因^[143]的小鼠中观察到的苏醒受损就证明了这一点。对于人类来说, 影响多巴胺转运蛋白和多巴胺 D2 受体基因的单核苷酸基因多态性与自我报告的睡眠持续时间的变化有关。在针对健康成年人的研究中, 采用酪氨酸羟化酶抑制剂治疗最终会降低多巴胺能张力, 从而加重嗜睡^[145,146]。正电子发射断层扫描成像分析表明, 剥夺睡眠后, 人类腹侧纹状体中的多巴胺 D2 受体水平也明显下降^[147]。

相反, 增加多巴胺能和儿茶酚胺能张力的兴奋剂对苏醒具有强烈的影响。正如对 D1 受体激动剂治疗的研究所示, 多巴胺增强药物可提高唤醒并加速苏醒^[148,149]。相反, 氟哌利多的多巴胺拮抗作用通过加深七氟烷麻醉而减缓苏醒^[150]。总之, 这些研究表明多巴胺能张力在促进苏醒中的作用, 对激活腹侧纹状体中的多巴胺受体具有特殊作用。

全身麻醉状态下的人类神经影像学始终显示丘脑失活和丘脑皮质连接中断^[151-154], 以及基底前脑和基底神经节失活^[36], 这是大脑奖赏回路的重要组成部分。使

用功能磁共振成像的研究通过关联脑血流量的变化来推断大脑活动的变化。然而, 它们不能直接测量神经元活动, 这是解释功能磁共振成像研究结果的一个重要局限性。侵入性皮层电图可用于从接受神经外科手术治疗顽固性癫痫患者的皮层获取直接记录。这些研究表明, 全身麻醉诱导后丘脑皮质受到抑制, 而从麻醉中恢复则反映了皮质活动的逐渐增加、网状丘脑活动的减少以及丘脑强直活动的恢复^[155]。全身麻醉还抑制了高阶听觉联系区的听觉处理, 同时保持了初阶听觉皮层的局部场电位神经元活动, 这表明麻醉可能选择性地影响高阶信号传导, 从而扰乱皮层回路^[156]。

啮齿类动物模型和人类临床群体的麻醉研究利用脑电图 (electroencephalogram, EEG) 变化和围术期 EEG 监测作为监测麻醉深度的工具。众所周知, 全身麻醉药产生不同的脑电图模式, 并具有增加 δ 振荡的共同模式 (见最近的综述^[140])。有趣的是, 最近的一项研究将增加的 δ 振荡与小鼠纹状体中多巴胺耗竭和 D2 受体激活丧失联系起来, 而与麻醉暴露无关^[159]。对小鼠异氟烷麻醉苏醒期间 D1 多巴胺受体激活的研究表明, δ 振荡减少和 γ 振荡增加, 加速了苏醒^[54,148]。EEG 变化并不总与行为唤醒相关。例如, 腹侧被盖区多巴胺

神经元的光遗传学刺激促进了行为唤醒，而 EEG 的变化很小^[42]。

作为一种无创和易于翻译的方法，脑电图研究虽然有用，但只能对其进行有限的解释。最近的一项多中心研究招募了 60 名健康志愿者对与手术无关的从麻醉中恢复的额-顶叶脑电图动态变化进行评估^[160]。这项研究结果证实了前额皮质动力学和执行功能早期恢复的模式。然而，EEG 动态变化并不能预测麻醉后的认知恢复。我们认为 EEG 中的爆发抑制反映了可能需要避免的较深的麻醉状态。在一项针对 27 名健康人类志愿者的研究中，使用计算模型预测苏醒时间，发现 EEG 爆发抑制不会改变苏醒时间或影响异氟烷暴露后的认知障碍程度^[161]。“EEG 指导麻醉减缓老年综合征”（Electroencephalography Guidance of Anesthesia to Alleviate Geriatric Syndromes, ENGAGES）随机临床试验还发现，在 60 岁及以上的老年人中，与常规麻醉管理相比，EEG 指导下的全麻给药并不能减少术后谵妄的发生率^[162]。因此，虽然 EEG 是大脑振荡苏醒状态的一种工具。对于麻醉苏醒和麻醉后认知障碍的整体观点，需要一种多学科系统神经学方法，此外还需要进行临床前研究。

奖赏回路在麻醉苏醒中的临床前研究

目前基础神经学对苏醒的理解主要来自对睡眠/清醒状态和全身麻醉的啮齿类动物的研究^[35,42,46,49,52,85,135,137,138,163]。啮齿类动物的睡眠研究一致支持多巴胺能信号传递的核心作用，特别是腹侧被盖区神经元在苏醒中的作用^[26,85,135,137]。我们将从麻醉中苏醒定义为唤醒和恢复意识，在啮齿类动物中表现为通过恢复翻正反射反应来分析啮齿类动物的行为，翻正反射是在出生后不久为保持俯卧位而产生的一种反射。在这些研究中，小鼠或大鼠在麻醉时翻转为仰卧位，当动物苏醒时，它会自行翻正将爪子放在地上^[56,164-167]。

临床前研究证实了多巴胺能信号传导在介导麻醉苏醒中的重要作用。异氟烷麻醉对所培养大鼠的腹侧被盖区多巴胺神经元突触囊泡胞吐具有抑制作用^[48,168]。亚麻醉状态下的丙泊酚暴露将会导致大鼠脑切片记录的自发腹侧被盖区多巴胺神经元放电增加，而且丙泊酚还会增强伏隔核下游记录的突触后兴奋性突触电流^[169]。兴奋性药物安非他命也能引起突触前多巴胺的释放，并抑

制纹状体脑切片记录的多巴胺在纹状体的再摄取^[170]。全身给予哌醋甲酯和安非他命，通过抑制去甲肾上腺素和多巴胺的再摄取来增加儿茶酚胺能张力，加速啮齿类动物从异氟烷和丙泊酚全麻中苏醒，以上都是通过恢复翻正反射进行测量的^[171-174]。同样，其他报告表明，静脉注射咖啡因也加速了小鼠和人类从异氟烷全身麻醉中苏醒^[175-178]。上述间接药理学研究证实了增加的多巴胺能张力对于苏醒的作用。

在全麻状态下直接操作腹侧被盖区的研究表明，腹侧被盖区神经元活动足以促进苏醒。在大鼠腹侧被盖区上方插入电极直接刺激腹侧被盖区神经元，可使其更快地从异氟烷和丙泊酚麻醉中苏醒^[38]。此外，利用光遗传学在转基因小鼠中仅对腹侧被盖区的多巴胺神经元进行细胞类型特异性刺激，可促进其从异氟烷麻醉中苏醒^[42]。上述发现共同证实了一种在全麻状态下腹侧被盖区多巴胺神经元活性降低的工作模型，其苏醒特征是由直接神经元刺激或兴奋性药物给药引起的多巴胺活性恢复。

多篇报道表明，在苏醒期间多巴胺受体的参与和激活具有关键作用。苯巴比妥麻醉早期研究表明，在大鼠^[179,180]和兔子^[181]使用全身受体激动剂，通过同时激活多巴胺 D1 和多巴胺 D2 受体可促进苏醒。多巴胺 D1 受体激动剂可促进从异氟烷和丙泊酚麻醉中苏醒^[148]。给予 A2A 受体激动剂，也可激活表达 D2 受体的中脑神经元，调节丙泊酚麻醉深度并激活小鼠伏隔核，以上都是通过增加 cFos 基因表达加以测量的^[182]。然而，上述研究均使用全身给药的多巴胺受体激动剂，因此神经回路机制及其在大脑中的作用部位尚不清楚。在伏隔核内直接微量注射 D1 受体激动剂或拮抗剂证实了存在多巴胺受体激活（特别是在伏隔核内激活多巴胺受体）引起的苏醒时间的双向调节^[54]。此外，选择性化学激活 D1 受体的表达伏隔核神经元加速了七氟烷麻醉苏醒并延迟其诱导过程^[55]。

总之，这些发现证实了一种以多巴胺能张力降低为标志的麻醉状态工作模型；而腹侧被盖区多巴胺神经元活性的增加可促进麻醉苏醒，随后引起伏隔核内下游 D1 型多巴胺受体激活（图 2）。目前尚不清楚腹侧被盖区活动的增加是否是由苏醒期间强直性多巴胺神经元放电或时相放电增加所驱动的。虽然腹侧被盖区多巴胺似乎是驱动苏醒的必要条件，但尚不清楚单凭腹侧被盖区刺激是否足以驱动苏醒。腹侧被盖区多巴胺神经元在麻醉苏醒时的光遗传学研究使用超过 30 分钟的重复制

激以增加翻正概率^[42]。随着时间的推移,反复刺激可能参与了腹侧被盖区回路中的额外机制。如前所述,腹侧被盖区多巴胺神经元向多个目标脑区投射,形成中脑边缘奖赏回路。在腹侧被盖区之外,对直接投射到腹侧被盖区、蓝斑和丘脑的臂旁核的操作也有助于从全身麻醉中苏醒^[40,183-186]。上述研究可能涉及额外的多巴胺能通路。除了多巴胺外,腹侧被盖区还存在大量含有神经肽的神经元^[70],以及可以发送远距离投射的 GABA 能和谷氨酸能细胞。仍需对处于苏醒过程中增加的腹侧被盖区神经元活动对异质下游回路的影响进行充分的描述(图 2,插图)^[187]。许多对大脑回路的研究也在很大程度上忽略了非神经元细胞类型的贡献,而一项新的研究提示星形胶质细胞在苏醒中的重要作用。未来的研究必须以全面评估苏醒期间目标脑回路区域中的所有细胞类型为宗旨,从而形成完整的理解机制并提供新的治疗靶点。

神经回路研究的临床前神经学方法

现代神经学工具可通过光学操作和行为建模,以高时间和空间分辨率详细解剖清醒动物的神经回路。从分子/细胞到系统再到行为的多层次分析,扩展了对神经回路的研究。从光遗传学的革命性引入开始^[188-190],可用于研究大脑回路连接的光学工具已经从光激活离子通道扩展到光激活的 G 蛋白偶联受体,如副蛋白^[191]、光激活的 μ -阿片受体^[69,146]以及 $\beta 2$ 肾上腺素能受体^[147]。通过基因编码的神经肽和神经递质荧光传感器(如检测多巴胺释放的 dLight 传感器和基于 GPCR 激活的检测去甲肾上腺素释放^[195]的去甲肾上腺素传感器等^[196])与钙成像一起使用,以更好地揭示行为过程中神经回路作用的动力学。光流体装置还可使无线光诱发的药物输送进大脑,用于具有高度时间和区域特异性的药理学研究^[197-200]。通过结合单细胞水平的转录组操作,有可能对特定脑回路中由新的受体介导的信号传导机制进行细致的研究^[201]。

显微镜技术的进步使得在使用光片显微镜扫描大脑后以单细胞分辨率对整个大脑进行成像成为可能^[202]。一些全麻研究开始利用全脑方法对神经回路如网状激活系统^[203]进行研究。此外,通过在对头部进行固定的动物体内利用体内双光子显微镜,或在自由活动的小鼠体内植入微型显微镜(分级折射率透镜)后的体内单光子成像,可以在特定回路内的单个神经元水平上对钙离子进行成像^[204-207]。然后可以将钙成像与光遗传学研究配对,以剖析回路激活或抑制对神经元活动的影响。与功

能磁共振成像和正电子发射断层扫描等空间分辨率较差的方法相比,这些较新的成像模式提供了较高的单细胞和空间分辨率,使进行详细的细胞水平的临床前研究成为可能^[208-209]。

使用先进的生理学方法,如被称为神经像素(Neuropixels)的植入硅胶探针(imec,鲁汶,比利时)可以多区域、高密度地记录苏醒期神经元的活动^[195]。神经像素并不利用基因编码的传感器,因此缺乏细胞类型特异性,也缺乏在长期时间域中跟踪相同神经元的能力^[210]。然而,神经像素可以与光学标记配对,其中神经元被光遗传激活以确定其身份,神经像素记录的高密度特性为给定的一系列脑区提供了更全面、更系统的视图。

然后,神经元记录和光遗传学操作可以与计算神经行为学相结合,用于闭环刺激或分析研究^[211]。闭环深部脑刺激疗法改善了 1 例重度抑郁症患者的抑郁症状^[212],并且可以采用类似的方法来调节麻醉苏醒。使用机器学习方法进行高通量行为分析的开源工具包(如 DeepLabCut^[213], SimBA[<https://github.com/sgold-enlab/SimBA>, Golden Lab, 华盛顿大学,西雅图,华盛顿]^[214]或 DeepSqueak^[215])可用于研究麻醉后的苏醒。机器学习法有助于识别简单行为中先前未知的行为集合,如啮齿类动物的梳毛^[216]及其行为的微妙药理学影响^[217]。苏醒的行为模型,如翻正反射的自发恢复,目前被分析为通过目视人工评分解释的二进制输出(当啮齿类动物苏醒和直立时为阳性;而当啮齿类动物无意识地仰卧时为阴性)。目前分析的翻正反射模型的二元恢复被认为与 EEG 和局部场电位分析的苏醒的皮质特征呈不同程度的相关性^[218]。即使是一个简单的实验模型,如翻正反射的恢复,也呈现出一系列的行为特征(如胡须移动、尾巴卷曲、侧翻、胸部运动增加,然后翻正)。使用姿态估计和机器学习分类法进行深入的行为分类有助于消除实验者的主观性,并提供自动化分析,从而促进实验、调查人员和研究中心之间的数据比较。有几项研究应用机器学习法对人类受试者的麻醉深度进行了评估^[219,220]。当这些方法也被用于并行神经回路交互作用的临床前模型时,这些方法可能会对相关机制进行进一步的阐述。

结论:弥合临床前与临床之间的鸿沟

为了更好地理解麻醉苏醒,并致力于寻求新的临床策略促进平稳苏醒,现有的人类网络状态变化研究可作为为进一步实施临床前动物模型大脑苏醒回路机制剖析的

工作模板。通过将相关的临床转化终点分层到临床前模型上,如脑电图分析和功能磁共振成像,确定共同的激活区域,我们可能得出苏醒期间大脑回路的全面视图。采用全脑动力学背景下的高分辨率单细胞方法,我们可应用临床前模型对更精细的神经元变化的机制分析进行探索。

苏醒可能是多种分布的递质、受体和回路活动的汇聚,如食欲能、多巴胺能和去甲肾上腺素能系统的统一。为了了解不同麻醉条件(如氯胺酮与七氟烷或丙泊酚相比较)对神经回路的影响,有待开展进一步的研究。为了对苏醒进行研究,必须使用网络范围操作检查聚合的大脑网络。正如本文所探讨的,可以通过使用闭环方法直接控制和修改调节苏醒的神经元回路活动的模式。阐明行为上激活的全脑回路的其他工具包括利用转基因小鼠(如 Fos-CreERT2)^[221]和病毒方法来获取活动调节神经元集合^[207,222,223](见综述^[224])。在这个全脑分析和神经元活动水平上,就有可能生成神经元解码器对苏醒进行预测和调节。总体而言,对苏醒期间脑回路变化的深入理解将有助于促进可预测的从麻醉状态到清醒状态的转变,从而提高患者的安全性和对麻醉管理的满意度。

虽然协调临床前和临床研究的方法存在困难,但也可以战略性地应用现存的研究大脑回路的创新工具,来提高临床前麻醉研究的转化价值。另外,我们必须在基础神经学家和临床医生研究者之间建立对话和合作研究,了解每种科学方法的局限性,并将临床前和临床研究文献中存在的相似的发现作为未来共同研究的指南。

致谢

Acknowledgments

The figures were created with BioRender (BioRender. com, Toronto, Ontario, Canada) with assistance from Sam Golden, Ph.D. (Department of Biological Structure, University of Washington, Seattle, Washington).

研究支持

Research Support

Supported by a Foundation for Anesthesia Education and Research (Schaumburg, Illinois) mentored research training grant (to Dr. Heshmati) and by National Institute on Drug Abuse (Bethesda, Maryland) grant No. R37DA033396 (to Dr. Bruchas).

利益冲突

Competing Interests

The authors declare no competing interests.

通信地址

Correspondence

Address correspondence to Dr. Heshmati: University of Washington, 1959 NE Pacific Street, Box 357420, Seattle, Washington 98195. mhesh@uw.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.

参考文献

References

1. Eckenhoff JE, Kneale DH, Dripps RD: The incidence and etiology of postanesthetic excitement: A clinical survey. *Anesthesiology* 1961; 22:667-73
2. Hughes CG, Boncyk CS, Culley DJ, Fleisher LA, Leung JM, McDonagh DL, Gan TJ, McEvoy MD, Miller TE; Perioperative Quality Initiative (POQI) 6 Workgroup: American Society for Enhanced Recovery and Perioperative Quality Initiative joint consensus statement on postoperative delirium prevention. *Anesth Analg* 2020; 130:1572-90
3. Menser C, Smith H: Emergence agitation and delirium: Considerations for epidemiology and routine monitoring in pediatric patients. *Local Reg Anesth* 2020; 13:73-83
4. Kelz MB, Garcia PS, Mashour GA, Solt K: Escape from oblivion: Neural mechanisms of emergence from general anesthesia. *Anesth Analg* 2019; 128:726-36
5. Tarnal V, Vlisides PE, Mashour GA: The neurobiology of anesthetic emergence. *J Neurosurg Anesthesiol* 2016; 28:250-5
6. Cascella M, Bimonte S, Muzio MR: Towards a better understanding of anesthesia emergence mechanisms: Research and clinical implications. *World J Methodol* 2018; 8:9-16
7. Proekt A, Kelz MB: Explaining anaesthetic hysteresis with effectsite equilibration. *Br J Anaesth* 2021; 126:265-78
8. McKinsty-Wu AR, Proekt A, Kelz MB: Neural inertia: A sticky situation for anesthesia. *J Neurosurg Anesthesiol* 2020; 32:190-2
9. Kuizenga MH, Colin PJ, Reyntjens KMEM, Touw DJ, Nalbat H, Knotnerus FH, Vereecke HEM, Struys MMRF: Test of neural inertia in humans during general anaesthesia. *Br J Anaesth* 2018; 120:525-36
10. Inouye SK, Robinson T, Blaum C, Busby-Whitehead J, Boustani M, Chalian A, Deiner S, Fick D, Hutchison L, Johanning J, Katlic M, Kempton J, Kennedy M, Kimchi E, Ko C, Leung J, Mattison M, Mohanty S, Nana A, Needham D, Neufeld K, Richter H: Postoperative delirium in older adults: Best practice statement from the American Geriatrics

- Society. *J Am Coll Surg* 2015; 220:136-48.e1
11. Vlisides P, Avidan M: Recent advances in preventing and managing postoperative delirium. *F1000Res* 2019; 8:F1000 Faculty Rev-607
 12. Deiner S, Liu X, Lin HM, Sieber F, Boockvar K, Sano M, Baxter MG: Subjective cognitive complaints in patients undergoing major non-cardiac surgery: A prospective single centre cohort trial. *Br J Anaesth* 2019; 122:742-50
 13. Costi D, Cyna AM, Ahmed S, Stephens K, Strickland P, Ellwood J, Larsson JN, Chooi C, Burgoyne LL, Middleton P: Effects of sevoflurane versus other general anaesthesia on emergence agitation in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 12:CD007084
 14. Miller D, Lewis SR, Pritchard MW, Schofield-Robinson OJ, Shelton CL, Alderson P, Smith AF: Intravenous versus inhalational maintenance of anaesthesia for postoperative cognitive outcomes in elderly people undergoing non-cardiac surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 8:CD012317
 15. Cao JL, Pei YP, Wei JQ, Zhang YY: Effects of intraoperative dexmedetomidine with intravenous anesthesia on postoperative emergence agitation/delirium in pediatric patients undergoing tonsillectomy with or without adenoidectomy: A CONSORT-prospective, randomized, controlled clinical trial. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95:e5566
 16. Rao Y, Zeng R, Jiang X, Li J, Wang X: The effect of dexmedetomidine on emergence agitation or delirium in children after anesthesia: A systematic review and meta-analysis of clinical studies. *Front Pediatr* 2020; 8:329
 17. Hauber JA, Davis PJ, Bendel LP, Martyn SV, McCarthy DL, Evans MC, Cladis FP, Cunningham S, Lang RS, Campbell NF, Tuchman JB, Young MC: Dexmedetomidine as a rapid bolus for treatment and prophylactic prevention of emergence agitation in anesthetized children. *Anesth Analg* 2015; 121:1308-15
 18. Zhang YZ, Wang X, Wu JM, Song CY, Cui XG: Optimal dexmedetomidine dose to prevent emergence agitation under sevoflurane and remifentanyl anesthesia during pediatric tonsillectomy and adenoidectomy. *Front Pharmacol* 2019; 10:1091
 19. Prabhakar H, Singh GP, Mahajan C, Kapoor I, Kalaivani M, Anand V: Intravenous versus inhalational techniques for rapid emergence from anaesthesia in patients undergoing brain tumour surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 9:CD010467
 20. Ortiz AC, Atallah AN, Matos D, da Silva EMK: Intravenous versus inhalational anaesthesia for paediatric outpatient surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 7:CD009015
 21. Muindi F, Kenny JD, Taylor NE, Solt K, Wilson MA, Brown EN, Van Dort CJ: Electrical stimulation of the parabrachial nucleus induces reanimation from isoflurane general anesthesia. *Behav Brain Res* 2016; 306:20-5
 22. Melonakos ED, Siegmund MJ, Rey C, O'Brien C, Nikolaeva KK, Solt K, Nehs CJ: Excitation of putative glutamatergic neurons in the rat parabrachial nucleus region reduces delta power during dexmedetomidine but not ketamine anesthesia. *Anesthesiology* 2021; 135:633-48
 23. Jiang-Xie LF, Yin L, Zhao S, Prevosto V, Han BX, Dziras K, Wang F: A common neuroendocrine substrate for diverse general anesthetics and sleep. *Neuron* 2019; 102:1053-1065.e4
 24. Radwan B, Liu H, Chaudhury D: The role of dopamine in mood disorders and the associated changes in circadian rhythms and sleep-wake cycle. *Brain Res* 2019; 1713:42-51
 25. Oishi Y, Lazarus M: The control of sleep and wakefulness by mesolimbic dopamine systems. *Neurosci Res* 2017; 118:66-73
 26. Palmiter RD: Dopamine signaling as a neural correlate of consciousness. *Neuroscience* 2011; 198:213-20
 27. O'Shea DJ, Kalanithi P, Ferenczi EA, Hsueh B, Chandrasekaran C, Goo W, Diester I, Ramakrishnan C, Kaufman MT, Ryu SI, Yeom KW, Deisseroth K, Shenoy KV: Development of an optogenetic toolkit for neural circuit dissection in squirrel monkeys. *Sci Rep* 2018; 8:6775
 28. Oyama K, Hori Y, Nagai Y, Miyakawa N, Mimura K, Hirabayashi T, Inoue KI, Suhara T, Takada M, Higuchi M, Minamimoto T: Chemogenetic dissection of the primate prefronto-subcortical pathways for working memory and decision-making. *Sci Adv* 2021; 7:eabg4246
 29. El-Shamayleh Y, Horwitz GD: Primate optogenetics: Progress and prognosis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2019; 116:26195-203
 30. Tremblay S, Acker L, Afraz A, Albaugh DL, Amita H, Andrei AR, Angelucci A, Aschner A, Balan PF, Basso MA, Benvenuti G, Bohlen MO, Caiola MJ, Calcedo R, Cavanaugh J, Chen Y, Chen S, Chernov MM, Clark AM, Dai J, Debes SR, Deisseroth K, Desimone R, Dragoi V, Egger SW, Eldridge MAG, El-Nahal HG, Fabbri F, Federer F, Fetsch CR, Fortuna MG, Friedman RM, Fujii N, Gail A, Galvan A, Ghosh S, Gieselmann MA, Gulli RA, Hikosaka O, Hosseini EA, Hu X, Hüer J, Inoue KI, Janz R, Jazayeri M, Jiang R, Ju N, Kar K, Klein C, Kohn A, Komatsu M, Maeda

- K, Martinez-Trujillo JC, Matsumoto M, Maunsell JHR, Mendoza-Halliday D, Monosov IE, Muers RS, Nurminen L, Ortiz-Rios M, O'Shea DJ, Palfi S, Petkov CI, Pojoga S, Rajalingham R, Ramakrishnan C, Remington ED, Revsine C, Roe AW, Sabes PN, Saunders RC, Scherberger H, Schmid MC, Schultz W, Seidemann E, Senova YS, Shadlen MN, Sheinberg DL, Siu C, Smith Y, Solomon SS, Sommer MA, Spudich JL, Stauffer WR, Takada M, Tang S, Thiele A, Treue S, Vanduffel W, Vogels R, Whitmire MP, Wichmann T, Wurtz RH, Xu H, Yazdan-Shahmorad A, Shenoy KV, DiCarlo JJ, Platt ML: An open resource for non-human primate optogenetics. *Neuron* 2020; 108:1075-90.e6
31. Mantz J, Varlet C, Lechamy JB, Henzel D, Lenot P, Desmonts JM: Effects of volatile anesthetics, thiopental, and ketamine on spontaneous and depolarization-evoked dopamine release from striatal synaptosomes in the rat. *Anesthesiology* 1994; 80:352-63
 32. Irifune M, Sato T, Nishikawa T, Masuyama T, Nomoto M, Fukuda T, Kawahara M: Hyperlocomotion during recovery from isoflurane anesthesia is associated with increased dopamine turnover in the nucleus accumbens and striatum in mice. *Anesthesiology* 1997; 86:464-75
 33. Tsukada H, Nishiyama S, Kakiuchi T, Ohba H, Sato K, Harada N, Nakanishi S: Isoflurane anesthesia enhances the inhibitory effects of cocaine and GBR12909 on dopamine transporter: PET studies in combination with microdialysis in the monkey brain. *Brain Res* 1999; 849:85-96
 34. Fiset P, Paus T, Daloze T, Plourde G, Meuret P, Bonhomme V, Hajj-Ali N, Backman SB, Evans AC: Brain mechanisms of propofol-induced loss of consciousness in humans: A positron emission tomographic study. *J Neurosci* 1999; 19:5506-13
 35. Kelz MB, Sun Y, Chen J, Cheng Meng Q, Moore JT, Veasey SC, Dixon S, Thornton M, Funato H, Yanagisawa M: An essential role for orexins in emergence from general anesthesia. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008; 105:1309-14
 36. Mhuirheartaigh RN, Rosenorn-Lanng D, Wise R, Jbabdi S, Rogers R, Tracey I: Cortical and subcortical connectivity changes during decreasing levels of consciousness in humans: A functional magnetic resonance imaging study using propofol. *J Neurosci* 2010; 30:9095-102
 37. Shirasaka T, Yonaha T, Onizuka S, Tsuneyoshi I: Effects of orexin-A on propofol anesthesia in rats. *J Anesth* 2011; 25:65-71
 38. Solt K, Van Dort CJ, Chemali JJ, Taylor NE, Kenny JD, Brown EN: Electrical stimulation of the ventral tegmental area induces reanimation from general anesthesia. *Anesthesiology* 2014; 121:311-9
 39. McCarren HS, Chalifoux MR, Han B, Moore JT, Meng QC, Baron-Hionis N, Sedigh-Sarvestani M, Contreras D, Beck SG, Kelz MB: α 2-Adrenergic stimulation of the ventrolateral preoptic nucleus destabilizes the anesthetic state. *J Neurosci* 2014; 34:16385-96
 40. Vazey EM, Aston-Jones G: Designer receptor manipulations reveal a role of the locus coeruleus noradrenergic system in isoflurane general anesthesia. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2014; 111:3859-64
 41. Zhou X, Wang Y, Zhang C, Wang M, Zhang M, Yu L, Yan M: The role of dopaminergic VTA neurons in general anesthesia. *PLoS One* 2015; 10:e0138187
 42. Taylor NE, Van Dort CJ, Kenny JD, Pei J, Guidera JA, Vlasov KY, Lee JT, Boyden ES, Brown EN, Solt K: Optogenetic activation of dopamine neurons in the ventral tegmental area induces reanimation from general anesthesia. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2016; 113:12826-31
 43. Fu B, Yu T, Yuan J, Gong X, Zhang M: Noradrenergic transmission in the central medial thalamic nucleus modulates the electroencephalographic activity and emergence from propofol anesthesia in rats. *J Neurochem* 2017; 140:862-73
 44. Du W, Zhang R, Li J, Zhang B, Peng X, Cao S, Yuan J, Yuan C, Yu T, Du J: The locus coeruleus modulates intravenous general anesthesia of zebrafish via a cooperative mechanism. *Cell Rep* 2018; 24:3146-3155.e3
 45. Yin L, Li L, Deng J, Wang D, Guo Y, Zhang X, Li H, Zhao S, Zhong H, Dong H: Optogenetic/chemogenetic activation of GABAergic neurons in the ventral tegmental area facilitates general anesthesia via projections to the lateral hypothalamus in mice. *Front Neural Circuits* 2019; 13:73
 46. Wang TX, Xiong B, Xu W, Wei HH, Qu WM, Hong ZY, Huang ZL: Activation of parabrachial nucleus glutamatergic neurons accelerates reanimation from sevoflurane anesthesia in mice. *Anesthesiology* 2019; 130:106-18
 47. Zhang Y, Fu B, Liu C, Yu S, Luo T, Zhang L, Zhou W, Yu T: Activation of noradrenergic terminals in the reticular thalamus delays arousal from propofol anesthesia in mice. *FASEB J* 2019; 33:7252-60
 48. Torturo CL, Zhou ZY, Ryan TA, Hemmings HC: Isoflurane inhibits dopaminergic synaptic vesicle exocytosis coupled to CaV2.1 and CaV2.2 in rat midbrain neurons. *eNeuro* 2019; 6:ENEURO.0278-18.2018
 49. Li J, Li H, Wang D, Guo Y, Zhang X, Ran M, Yang C, Yang Q, Dong H: Orexin activated emergence from isoflurane

- anaesthesia involves excitation of ventral tegmental area dopaminergic neurones in rats. *Br J Anaesth* 2019; 123:497-505
50. Zhang X, Baer AG, Price JM, Jones PC, Garcia BJ, Romero J, Cliff AM, Mi W, Brown JB, Jacobson DA, Lydic R, Baghdoyan HA: Neurotransmitter networks in mouse prefrontal cortex are reconfigured by isoflurane anesthesia. *J Neurophysiol* 2020; 123:2285-96
 51. Luo T-Y, Cai S, Qin Z-X, Yang S-C, Shu Y, Liu C-X, Zhang Y, Zhang L, Zhou L, Yu T, Yu S-Y: Basal fore-brain cholinergic activity modulates isoflurane and propofol anesthesia. *Front Neurosci* 2020; 14:559077
 52. Gretenkord S, Olthof BMJ, Stylianou M, Rees A, Gartside SE, LeBeau FEN: Electrical stimulation of the ventral tegmental area evokes sleeplike state transitions under urethane anaesthesia in the rat medial prefrontal cortex via dopamine D1-like receptors. *Eur J Neurosci* 2020; 52:2915-30
 53. Ao Y, Yang B, Zhang C, Li S, Xu H: Application of quinpirole in the paraventricular thalamus facilitates emergence from isoflurane anesthesia in mice. *Brain Behav* 2021; 11:e01903
 54. Zhang Y, Gui H, Hu L, Li C, Zhang J, Liang X: Dopamine D1 receptor in the NAc shell is involved in delayed emergence from isoflurane anesthesia in aged mice. *Brain Behav* 2021; 11:e01913
 55. Bao WW, Xu W, Pan GJ, Wang TX, Han Y, Qu WM, Li WX, Huang ZL: Nucleus accumbens neurons expressing dopamine D1 receptors modulate states of consciousness in sevoflurane anesthesia. *Curr Biol* 2021; 31:1893-902.e5
 56. Franks NP: General anaesthesia: From molecular targets to neuronal pathways of sleep and arousal. *Nat Rev Neurosci* 2008; 9:370-86
 57. Brown EN, Lydic R, Schiff ND: General anesthesia, sleep, and coma. *N Engl J Med* 2010; 363:2638-50
 58. Castro DC, Bruchas MR: A motivational and neuro-peptidergic hub: Anatomical and functional diversity within the nucleus accumbens shell. *Neuron* 2019; 102:529-52
 59. Kreitzer AC, Malenka RC: Striatal plasticity and basal ganglia circuit function. *Neuron* 2008; 60:543-54
 60. Castro DC, Cole SL, Berridge KC: Lateral hypothalamus, nucleus accumbens, and ventral pallidum roles in eating and hunger: Interactions between homeostatic and reward circuitry. *Front Syst Neurosci* 2015; 9:90
 61. Serafini RA, Pryce KD, Zachariou V: The mesolimbic dopamine system in chronic pain and associated affective comorbidities. *Biol Psychiatry* 2020; 87:64-73
 62. Russo SJ, Nestler EJ: The brain reward circuitry in mood disorders. *Nat Rev Neurosci* 2013; 14:609-25
 63. Obal D, Wu S, McKinstry-Wu A, Tawfik VL: A guide to understanding "state-of-the-art" basic research techniques in anesthesiology. *Anesth Analg* 2020; 131:450-63
 64. Luo L, Callaway EM, Svoboda K: Genetic dissection of neural circuits: A decade of progress. *Neuron* 2018; 98:256-81
 65. Hunker AC, Soden ME, Krayushkina D, Heymann G, Awatramani R, Zweifel LS: Conditional single vector CRISPR/SaCas9 viruses for efficient mutagenesis in the adult mouse nervous system. *Cell Rep* 2020; 30:4303-16.e6
 66. Hunker AC, Zweifel LS: Protocol to design, clone, and validate sgRNAs for in vivo reverse genetic studies. *STAR Protoc* 2020; 1:100070
 67. Yamaguchi H, Hopf FW, Li SB, de Lecea L: In vivo cell type-specific CRISPR knockdown of dopamine beta hydroxylase reduces locus coeruleus evoked wakefulness. *Nat Commun* 2018; 9:5211
 68. Oei NY, Rombouts SA, Soeter RP, van Gerven JM, Both S: Dopamine modulates reward system activity during subconscious processing of sexual stimuli. *Neuropsychopharmacology* 2012; 37:1729-37
 69. Blum K, Werner T, Carnes S, Carnes P, Bowirrat A, Giordano J, Oscar-Berman M, Gold M: Sex, drugs, and rock 'n' roll: Hypothesizing common mesolimbic activation as a function of reward gene polymorphisms. *J Psychoactive Drugs* 2012; 44:38-55
 70. Parker KE, Pedersen CE, Gomez AM, Spangler SM, Walicki MC, Feng SY, Stewart SL, Otis JM, Al-Hasani R, McCall JG, Sakers K, Bhatti DL, Copits BA, Gereau RW, Zhou T, Kash TJ, Dougherty JD, Stuber GD, Bruchas MR: A Paranigral VTA nociceptin circuit that constrains motivation for reward. *Cell* 2019; 178:653-71. e19
 71. Lammel S, Lim BK, Ran C, Huang KW, Betley MJ, Tye KM, Deisseroth K, Malenka RC: Input-specific control of reward and aversion in the ventral tegmental area. *Nature* 2012; 491:212-7
 72. Schultz W, Dayan P, Montague PR: A neural substrate of prediction and reward. *Science* 1997; 275:1593-9
 73. Adamantidis AR, Tsai HC, Boutrel B, Zhang F, Stuber GD, Budygin EA, Touriño C, Bonci A, Deisseroth K, de Lecea L: Optogenetic interrogation of dopaminergic modulation of the multiple phases of reward-seeking behavior. *J Neurosci* 2011; 31:10829-35

74. Stuber GD, Klanker M, de Ridder B, Bowers MS, Joosten RN, Feenstra MG, Bonci A: Reward-predictive cues enhance excitatory synaptic strength onto mid-brain dopamine neurons. *Science* 2008; 321:1690-2
75. Dietrich MO, Bober J, Ferreira JG, Tellez LA, Mineur YS, Souza DO, Gao XB, Picciotto MR, Araújo I, Liu ZW, Horvath TL: AgRP neurons regulate development of dopamine neuronal plasticity and nonfood-associated behaviors. *Nat Neurosci* 2012; 15:1108-10
76. Ballard IC, Murty VP, Carter RM, MacInnes JJ, Huettel SA, Adcock RA: Dorsolateral prefrontal cortex drives mesolimbic dopaminergic regions to initiate motivated behavior. *J Neurosci* 2011; 31:10340-6
77. Bond CW, Trinko R, Foscue E, Furman K, Groman SM, Taylor JR, DiLeone RJ: Medial nucleus accumbens projections to the ventral tegmental area control food consumption. *J Neurosci* 2020; 40:4727-38
78. Wallace DL, Vialou V, Rios L, Carle-Florence TL, Chakravarty S, Kumar A, Graham DL, Green TA, Kirk A, Iñiguez SD, Perrotti LI, Barrot M, DiLeone RJ, Nestler EJ, Bolaños-Guzmán CA: The influence of DeltaFosB in the nucleus accumbens on natural reward-related behavior. *J Neurosci* 2008; 28:10272-7
79. Nieh EH, Matthews GA, Allsop SA, Presbrey KN, Leppla CA, Wichmann R, Neve R, Wildes CP, Tye KM: Decoding neural circuits that control compulsive sucrose seeking. *Cell* 2015; 160:528-41
80. Berridge KC: "Liking" and "wanting" food rewards: Brain substrates and roles in eating disorders. *Physiol Behav* 2009; 97:537-50
81. Monti JM, Monti D: The involvement of dopamine in the modulation of sleep and waking. *Sleep Med Rev* 2007; 11:113-33
82. Miller JD, Farber J, Gatz P, Roffwarg H, German DC: Activity of mesencephalic dopamine and non-dopamine neurons across stages of sleep and walking in the rat. *Brain Res* 1983; 273:133-41
83. Dong H, Wang J, Yang YF, Shen Y, Qu WM, Huang ZL: Dorsal striatum dopamine levels fluctuate across the sleep-wake cycle and respond to salient stimuli in mice. *Front Neurosci* 2019; 13:242
84. Alonso IP, Pino JA, Kortagere S, Torres GE, España RA: Dopamine transporter function fluctuates across sleep/wake state: Potential impact for addiction. *Neuropsychopharmacology* 2021; 46:699-708
85. Eban-Rothschild A, Rothschild G, Giardino WJ, Jones JR, de Lecea L: VTA dopaminergic neurons regulate ethologically relevant sleep-wake behaviors. *Nat Neurosci* 2016; 19:1356-66
86. Gutierrez R, Lobo MK, Zhang F, de Lecea L: Neural integration of reward, arousal, and feeding: Recruitment of VTA, lateral hypothalamus, and ventral striatal neurons. *IUBMB Life* 2011; 63:824-30
87. Logan RW, McClung CA: Rhythms of life: Circadian disruption and brain disorders across the lifespan. *Nat Rev Neurosci* 2019; 20:49-65
88. Dzirasa K, Ribeiro S, Costa R, Santos LM, Lin SC, Grosmark A, Sotnikova TD, Gainetdinov RR, Caron MG, Nicolelis MA: Dopaminergic control of sleep-wake states. *J Neurosci* 2006; 26:10577-89
89. Heshmati M, Russo SJ: Anhedonia and the brain reward circuitry in depression. *Curr Behav Neurosci Rep* 2015; 2:146-53
90. Morales M, Margolis EB: Ventral tegmental area: Cellular heterogeneity, connectivity and behaviour. *Nat Rev Neurosci* 2017; 18:73-85
91. Fox ME, Lobo MK: The molecular and cellular mechanisms of depression: A focus on reward circuitry. *Mol Psychiatry* 2019; 24:1798-815
92. Volkow ND, Morales M: The brain on drugs: From reward to addiction. *Cell* 2015; 162:712-25
93. Chaudhury D, Walsh JJ, Friedman AK, Juarez B, Ku SM, Koo JW, Ferguson D, Tsai HC, Pomeranz L, Christoffel DJ, Nectow AR, Ekstrand M, Domingos A, Mazei-Robison MS, Mouzon E, Lobo MK, Neve RL, Friedman JM, Russo SJ, Deisseroth K, Nestler EJ, Han MH: Rapid regulation of depression-related behaviours by control of midbrain dopamine neurons. *Nature* 2013; 493:532-6
94. Walsh JJ, Han MH: The heterogeneity of ventral tegmental area neurons: Projection functions in a mood-related context. *Neuroscience* 2014; 282:101-8
95. Tye KM, Mirzabekov JJ, Warden MR, Ferenczi EA, Tsai HC, Finkelstein J, Kim SY, Adhikari A, Thompson KR, Andalman AS, Gunaydin LA, Witten IB, Deisseroth K: Dopamine neurons modulate neural encoding and expression of depression-related behaviour. *Nature* 2013; 493:537-41
96. Manz KM, Becker JC, Grueter CA, Grueter BA: Histamine H3 receptor function biases excitatory gain in the nucleus accumbens. *Biol Psychiatry* 2021; 89:588-99
97. Lim BK, Huang KW, Grueter BA, Rothwell PE, Malenka RC: Anhedonia requires MC4R-mediated synaptic adaptations in nucleus accumbens. *Nature* 2012; 487:183-9

98. Watabe-Uchida M, Zhu L, Ogawa SK, Vamanrao A, Uchida N: Whole-brain mapping of direct inputs to midbrain dopamine neurons. *Neuron* 2012; 74:858-73
99. Castro DC, Oswell CS, Zhang ET, Pedersen CE, Piantadosi SC, Rossi MA, Hunker A, Guglin A, Morón JA, Zweifel LS, Stuber GD, Bruchas MR: An endogenous opioid circuit determines state-dependent appetitive behavior. *Nature* 2021; 598:646-51
100. Al-Hasani R, Gowrishankar R, Schmitz GP, Pedersen CE, Marcus DJ, Shirley SE, Hobbs TE, Elerding AJ, Renaud SJ, Jing M, Li Y, Alvarez VA, Lemos JC, Bruchas MR: Ventral tegmental area GABAergic inhibition of cholinergic interneurons in the ventral nucleus accumbens shell promotes reward reinforcement. *Nat Neurosci* 2021; 24:1414-28
101. Heshmati M, Aleyasin H, Menard C, Christoffel DJ, Flanigan ME, Pfau ML, Hodes GE, Lepack AE, Bicks LK, Takahashi A, Chandra R, Turecki G, Lobo MK, Maze I, Golden SA, Russo SJ: Cell-type-specific role for nucleus accumbens neurotrophin-2 in depression and stress susceptibility. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2018; 115:1111-6
102. Christoffel DJ, Walsh JJ, Heifets BD, Hoerbelt P, Neuner S, Sun G, Ravikumar VK, Wu H, Halpern CH, Malenka RC: Input-specific modulation of murine nucleus accumbens differentially regulates hedonic feeding. *Nat Commun* 2021; 12:2135
103. Heifets BD, Salgado JS, Taylor MD, Hoerbelt P, Cardozo Pinto DF, Steinberg EE, Walsh JJ, Sze JY, Malenka RC: Distinct neural mechanisms for the prosocial and rewarding properties of MDMA. *Sci Transl Med* 2019; 11:eaaw6435
104. Al-Hasani R, Bruchas MR: Molecular mechanisms of opioid receptor-dependent signaling and behavior. *Anesthesiology* 2011; 115:1363-81
105. Balleine BW, Delgado MR, Hikosaka O: The role of the dorsal striatum in reward and decision-making. *J Neurosci* 2007; 27:8161-5
106. Kawaguchi Y, Wilson CJ, Augood SJ, Emson PC: Striatal interneurons: Chemical, physiological and morphological characterization. *Trends Neurosci* 1995; 18:527-35
107. Hemmings HC Jr, Riegelhaupt PM, Kelz MB, Solt K, Eckenhoff RG, Orser BA, Goldstein PA: Towards a comprehensive understanding of anesthetic mechanisms of action: A decade of discovery. *Trends Pharmacol Sci* 2019; 40:464-81
108. Surmeier DJ, Bargas J, Hemmings HC Jr, Nairn AC, Greengard P: Modulation of calcium currents by a D1 dopaminergic protein kinase/phosphatase cascade in rat neostriatal neurons. *Neuron* 1995; 14:385-97
109. Nicola SM, Surmeier J, Malenka RC: Dopaminergic modulation of neuronal excitability in the striatum and nucleus accumbens. *Annu Rev Neurosci* 2000; 23:185-215
110. Cepeda C, Colwell CS, Itri JN, Chandler SH, Levine MS: Dopaminergic modulation of NMDA-induced whole cell currents in neostriatal neurons in slices: Contribution of calcium conductances. *J Neurophysiol* 1998; 79:82-94
111. Flores-Hernández J, Cepeda C, Hernández-Echeagaray E, Calvert CR, Jokel ES, Fienberg AA, Greengard P, Levine MS: Dopamine enhancement of NMDA currents in dissociated medium-sized striatal neurons: Role of D1 receptors and DARPP-32. *J Neurophysiol* 2002; 88:3010-20
112. Xiong M, Li J, Ye JH, Zhang C: Upregulation of DeltaFosB by propofol in rat nucleus accumbens. *Anesth Analg* 2011; 113:259-64
113. Lian Q, Wang B, Zhou W, Jin S, Xu L, Huang Q, Lai M, Lu K, Tang L, Zhu H, Lin H, Zhang F, Cao H, Li J, Chen JF, Ge RS: Self-administration of propofol is mediated by dopamine D1 receptors in nucleus accumbens in rats. *Neuroscience* 2013; 231:373-83
114. Schulte D, Callado LF, Davidson C, Phillips PE, Roewer N, Schulte am Esch J, Stamford JA: Propofol decreases stimulated dopamine release in the rat nucleus accumbens by a mechanism independent of dopamine D2, GABAA and NMDA receptors. *Br J Anaesth* 2000; 84:250-3
115. Pain L, Gobaille S, Schlee C, Aunis D, Oberling P: In vivo dopamine measurements in the nucleus accumbens after nonanesthetic and anesthetic doses of propofol in rats. *Anesth Analg* 2002; 95:915-9
116. Takahashi YK, Batchelor HM, Liu B, Khanna A, Morales M, Schoenbaum G: Dopamine neurons respond to errors in the prediction of sensory features of expected rewards. *Neuron* 2017; 95:1395-405.e3
117. Steinberg EE, Keiflin R, Boivin JR, Witten IB, Deisseroth K, Janak PH: A causal link between prediction errors, dopamine neurons and learning. *Nat Neurosci* 2013; 16:966-73
118. Ferguson LM, Ahrens AM, Longyear LG, Aldridge JW: Neurons of the ventral tegmental area encode individual differences in motivational "wanting" for reward cues. *J Neurosci* 2020; 40:8951-63
119. Hamid AA, Pettibone JR, Mabrouk OS, Hetrick VL, Schmidt R, Vander Weele CM, Kennedy RT, Aragona BJ, Berke JD: Mesolimbic dopamine signals the value of work. *Nat Neurosci* 2016; 19:117-26
120. Wang Y, Toyoshima O, Kunimatsu J, Yamada H, Matsumoto

- M: Tonic firing mode of midbrain dopamine neurons continuously tracks reward values changing moment-by-moment. *Elife* 2021; 10:e63166
121. Ellwood IT, Patel T, Wadia V, Lee AT, Liptak AT, Bender KJ, Sohal VS: Tonic or phasic stimulation of dopaminergic projections to prefrontal cortex causes mice to maintain or deviate from previously learned behavioral strategies. *J Neurosci* 2017; 37:8315-29
 122. Mohebi A, Pettibone JR, Hamid AA, Wong JT, Vinson LT, Patriarchi T, Tian L, Kennedy RT, Berke JD: Dissociable dopamine dynamics for learning and motivation. *Nature* 2019; 570:65-70
 123. Schultz W: Predictive reward signal of dopamine neurons. *J Neurophysiol* 1998; 80:1-27
 124. Schultz W: The phasic reward signal of primate dopamine neurons. *Adv Pharmacol* 1998; 42:686-90
 125. Grace AA, Bunney BS: Intracellular and extracellular electrophysiology of nigral dopaminergic neurons: 1. Identification and characterization. *Neuroscience* 1983; 10:301-15
 126. Cai LX, Pizano K, Gundersen GW, Hayes CL, Fleming WT, Holt S, Cox JM, Witten IB: Distinct signals in medial and lateral VTA dopamine neurons modulate fear extinction at different times. *Elife* 2020; 9:e54936
 127. Menegas W, Babayan BM, Uchida N, Watabe-Uchida M: Opposite initialization to novel cues in dopamine signaling in ventral and posterior striatum in mice. *Elife* 2017; 6:e21886
 128. Zweifel LS, Parker JG, Lobb CJ, Rainwater A, Wall VZ, Fadok JP, Darvas M, Kim MJ, Mizumori SJ, Paladini CA, Phillips PE, Palmiter RD: Disruption of NMDAR-dependent burst firing by dopamine neurons provides selective assessment of phasic dopamine-dependent behavior. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009; 106:7281-8
 129. Wall VZ, Parker JG, Fadok JP, Darvas M, Zweifel L, Palmiter RD: A behavioral genetics approach to understanding D1 receptor involvement in phasic dopamine signaling. *Mol Cell Neurosci* 2011; 46:21-31
 130. Steinberg EE, Gore F, Heifets BD, Taylor MD, Norville ZC, Beier KT, Földy C, Lerner TN, Luo L, Deisseroth K, Malenka RC: Amygdala-midbrain connections modulate appetitive and aversive learning. *Neuron* 2020; 106:1026-43.e9
 131. Juarez B, Han MH: Diversity of dopaminergic neural circuits in response to drug exposure. *Neuropsychopharmacology* 2016; 41:2424-46
 132. Nair-Roberts RG, Chatelain-Badie SD, Benson E, White-Cooper H, Bolam JP, Ungless MA: Stereological estimates of dopaminergic, GABAergic and glutamatergic neurons in the ventral tegmental area, substantia nigra and retrorubral field in the rat. *Neuroscience* 2008; 152:1024-31
 133. Muschamp JW, Hollander JA, Thompson JL, Voren G, Hassinger LC, Onvani S, Kamenecka TM, Borgland SL, Kenny PJ, Carlezon WA Jr: Hypocretin (orexin) facilitates reward by attenuating the antireward effects of its cotransmitter dynorphin in ventral tegmental area. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2014; 111:E1648-55
 134. Brown MT, Tan KR, O'Connor EC, Nikonenko I, Muller D, Lüscher C: Ventral tegmental area GABA projections pause accumbal cholinergic interneurons to enhance associative learning. *Nature* 2012; 492:452-6
 135. Eban-Rothschild A, Borniger JC, Rothschild G, Giardino WJ, Morrow JG, de Lecea L: Arousal state-dependent alterations in VTA-GABAergic neuronal activity. *eNeuro* 2020; 7:ENEURO.0356-19.2020
 136. Lee RS, Steffensen SC, Henriksen SJ: Discharge profiles of ventral tegmental area GABA neurons during movement, anesthesia, and the sleep-wake cycle. *J Neurosci* 2001; 21:1757-66
 137. Yu X, Li W, Ma Y, Tossell K, Harris JJ, Harding EC, Ba W, Miracca G, Wang D, Li L, Guo J, Chen M, Li Y, Yustos R, Vyssotski AL, Burdakov D, Yang Q, Dong H, Franks NP, Wisden W: GABA and glutamate neurons in the VTA regulate sleep and wakefulness. *Nat Neurosci* 2019; 22:106-19
 138. Franks NP: Molecular targets underlying general anaesthesia. *Br J Pharmacol* 2006; 147:S72-81
 139. Melonakos ED, Moody OA, Nikolaeva K, Kato R, Nehs CJ, Solt K: Manipulating neural circuits in anesthesia research. *Anesthesiology* 2020; 133:19-30
 140. Moody OA, Zhang ER, Vincent KF, Kato R, Melonakos ED, Nehs CJ, Solt K: The neural circuits underlying general anesthesia and sleep. *Anesth Analg* 2021; 132:1254-64
 141. Hunsley MS, Palmiter RD: Norepinephrine-deficient mice exhibit normal sleep-wake states but have shorter sleep latency after mild stress and low doses of amphetamine. *Sleep* 2003; 26:521-6
 142. Hu FY, Hanna GM, Han W, Mardini F, Thomas SA, Wyner AJ, Kelz MB: Hypnotic hypersensitivity to volatile anesthetics and dexmedetomidine in dopamine β -hydroxylase knockout mice. *Anesthesiology* 2012; 117:1006-17
 143. Wisor JP, Nishino S, Sora I, Uhl GH, Mignot E, Edgar DM: Dopaminergic role in stimulant-induced wakefulness. *J*

- Neurosci 2001; 21:1787-94
144. Rhodes JA, Lane JM, Vlasac IM, Rutter MK, Czeisler CA, Saxena R: Association of DAT1 genetic variants with habitual sleep duration in the UK Biobank. *Sleep* 2018; 42:zsy193
145. McCann UD, Penetar DM, Shaham Y, Thorne DR, Sing HC, Thomas ML, Gillin JC, Belenky G: Effects of catecholamine depletion on alertness and mood in rested and sleep deprived normal volunteers. *Neuropsychopharmacology* 1993; 8:345-56
146. McCann UD, Thorne D, Hall M, Popp K, Avery W, Sing H, Thomas M, Belenky G: The effects of l-di-hydroxyphenylalanine on alertness and mood in alpha-methyl-para-tyrosine-treated healthy humans: Further evidence for the role of catecholamines in arousal and anxiety. *Neuropsychopharmacology* 1995; 13:41-52
147. Volkow ND, Tomasi D, Wang GJ, Telang F, Fowler JS, Logan J, Benveniste H, Kim R, Thanos PK, Ferré S: Evidence that sleep deprivation downregulates dopamine D2R in ventral striatum in the human brain. *J Neurosci* 2012; 32:6711-7
148. Taylor NE, Chemali JJ, Brown EN, Solt K: Activation of D1 dopamine receptors induces emergence from isoflurane general anesthesia. *Anesthesiology* 2013; 118:30-9
149. Hyacinthe C, Barraud Q, Tison F, Bezard E, Ghorayeb I: D1 receptor agonist improves sleep-wake parameters in experimental parkinsonism. *Neurobiol Dis* 2014; 63:20-4
150. Araki R, Hayashi K, Sawa T: Dopamine D2-receptor antagonist droperidol deepens sevoflurane anesthesia. *Anesthesiology* 2018; 128:754-63
151. Alkire MT, Haier RJ, Fallon JH: Toward a unified theory of narcosis: Brain imaging evidence for a thalamocortical switch as the neurophysiologic basis of anesthetic-induced unconsciousness. *Conscious Cogn* 2000; 9:370-86
152. Arhem P, Klement G, Nilsson J: Mechanisms of anesthesia: Towards integrating network, cellular, and molecular level modeling. *Neuropsychopharmacology* 2003; 28:S40-7
153. Palanca BJ, Mitra A, Larson-Prior L, Snyder AZ, Avidan MS, Raichle ME: Resting-state functional magnetic resonance imaging correlates of sevoflurane-induced unconsciousness. *Anesthesiology* 2015; 123:346-56
154. Akeju O, Loggia ML, Catana C, Pavone KJ, Vazquez R, Rhee J, Contreras Ramirez V, Chonde DB, Izquierdo-Garcia D, Arabasz G, Hsu S, Habeeb K, Hooker JM, Napadow V, Brown EN, Purdon PL: Disruption of thalamic functional connectivity is a neural correlate of dexmedetomidine-induced unconsciousness. *Elife* 2014; 3:e04499
155. Breshears JD, Roland JL, Sharma M, Gaona CM, Freudenburg ZV, Tempelhoff R, Avidan MS, Leuthardt EC: Stable and dynamic cortical electrophysiology of induction and emergence with propofol anesthesia. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010; 107: 21170-5
156. Krom AJ, Marmelshtein A, Gelbard-Sagiv H, Tankus A, Hayat H, Hayat D, Matot I, Strauss I, Fahoum F, Soehle M, Boström J, Mormann F, Fried I, Nir Y: Anesthesia-induced loss of consciousness disrupts auditory responses beyond primary cortex. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2020; 117:11770-80
157. Carspecken CW, Chanprasert S, Kalume F, Sedensky MM, Morgan PG: Anesthetics have different effects on the electrocorticographic spectra of wild-type and mitochondrial mutant mice. *Anesthesiology* 2018; 129:744-55
158. Ching S, Brown EN: Modeling the dynamical effects of anesthesia on brain circuits. *Curr Opin Neurobiol* 2014; 25:116-22
159. Whalen TC, Willard AM, Rubin JE, Gittis AH: Delta oscillations are a robust biomarker of dopamine depletion severity and motor dysfunction in awake mice. *J Neurophysiol* 2020; 124:312-29
160. Mashour GA, Palanca BJ, Basner M, Li D, Wang W, Blain-Moraes S, Lin N, Maier K, Muench M, Tarnal V, Vanini G, Ochroch EA, Hogg R, Schwartz M, Maybrier H, Hardie R, Janke E, Golmirzaie G, Picton P, McKinstry-Wu AR, Avidan MS, Kelz MB: Recovery of consciousness and cognition after general anesthesia in humans. *Elife* 2021; 10:e59525
161. Shortal BP, Hickman LB, Mak-McCully RA, Wang W, Brennan C, Ung H, Litt B, Tarnal V, Janke E, Picton P, Blain-Moraes S, Maybrier HR, Muench MR, Lin N, Avidan MS, Mashour GA, McKinstry-Wu AR, Kelz MB, Palanca BJ, Proekt A; ReCCognition Study Group: Duration of EEG suppression does not predict recovery time or degree of cognitive impairment after general anaesthesia in human volunteers. *Br J Anaesth* 2019; 123:206-18
162. Wildes TS, Mickle AM, Ben Abdallah A, Maybrier HR, Oberhaus J, Budelier TP, Kronzer A, McKinnon SL, Park D, Torres BA, Graetz TJ, Emmert DA, Palanca BJ, Goswami S, Jordan K, Lin N, Fritz BA, Stevens TW, Jacobsohn E, Schmitt EM, Inouye SK, Stark S, Lenze EJ, Avidan MS; ENGAGES Research Group: Effect of electroencephalography-guided anesthetic administration on postoperative delirium among older adults undergoing major surgery: The ENGAGES randomized clinical trial. *JAMA* 2019; 321:473-83

163. Breton-Provencher V, Sur M: Active control of arousal by a locus coeruleus GABAergic circuit. *Nat Neurosci* 2019; 22:218-28
164. Dickinson R, White I, Lieb WR, Franks NP: Stereoselective loss of righting reflex in rats by isoflurane. *Anesthesiology* 2000; 93:837-43
165. McCarren HS, Moore JT, Kelz MB: Assessing changes in volatile general anesthetic sensitivity of mice after local or systemic pharmacological intervention. *J Vis Exp* 2013:e51079
166. Rudolph U, Antkowiak B: Molecular and neuronal substrates for general anaesthetics. *Nat Rev Neurosci* 2004; 5:709-20
167. Campagna JA, Forman SA: Mechanisms of actions of inhaled anesthetics. *N Engl J Med* 2003; 348:2110-24
168. Snyder GL, Galdi S, Hendrick JP, Hemmings HC Jr: General anesthetics selectively modulate glutamatergic and dopaminergic signaling via site-specific phosphorylation in vivo. *Neuropharmacology* 2007; 53:619-30
169. Nagata I, Sasaki M, Miyazaki T, Saeki K, Ogawa K, Kamiya Y: Subanesthetic dose of propofol activates the reward system in rats. *Anesth Analg* 2021 [Epub ahead of print]
170. Jones SR, Gainetdinov RR, Wightman RM, Caron MG: Mechanisms of amphetamine action revealed in mice lacking the dopamine transporter. *J Neurosci* 1998; 18:1979-86
171. Chemali JJ, Van Dort CJ, Brown EN, Solt K: Active emergence from propofol general anesthesia is induced by methylphenidate. *Anesthesiology* 2012; 116:998-1005
172. Solt K, Cotten JF, Cimenser A, Wong KF, Chemali JJ, Brown EN: Methylphenidate actively induces emergence from general anesthesia. *Anesthesiology* 2011; 115:791-803
173. Kenny JD, Chemali JJ, Cotten JF, Van Dort CJ, Kim SE, Ba D, Taylor NE, Brown EN, Solt K: Physostigmine and methylphenidate induce distinct arousal states during isoflurane general anesthesia in rats. *Anesth Analg* 2016; 123:1210-9
174. Kenny JD, Taylor NE, Brown EN, Solt K: Dextroamphetamine (but not atomoxetine) induces reanimation from general anesthesia: Implications for the roles of dopamine and norepinephrine in active emergence. *PLoS One* 2015; 10:e0131914
175. Fong R, Khokhar S, Chowdhury AN, Xie KG, Wong JH, Fox AP, Xie Z: Caffeine accelerates recovery from general anesthesia via multiple pathways. *J Neurophysiol* 2017; 118:1591-7
176. Fox AP, Wagner KR, Towle VL, Xie KG, Xie Z: Caffeine reverses the unconsciousness produced by light anesthesia in the continued presence of isoflurane in rats. *PLoS One* 2020; 15:e0241818
177. Wang Q, Fong R, Mason P, Fox AP, Xie Z: Caffeine accelerates recovery from general anesthesia. *J Neurophysiol* 2014; 111:1331-40
178. Fong R, Wang L, Zacny JP, Khokhar S, Apfelbaum JL, Fox AP, Xie Z: Caffeine accelerates emergence from isoflurane anesthesia in humans: A randomized, double-blind, crossover study. *Anesthesiology* 2018; 129:912-20
179. Horita A, Carino MA, Nishimura Y: D1 agonist SKF 38393 antagonizes pentobarbital-induced narcosis and depression of hippocampal and cortical cholinergic activity in rats. *Life Sci* 1991; 49:595-601
180. Benveniste H, Volkow ND: Dopamine-enhancing medications to accelerate emergence from general anesthesia. *Anesthesiology* 2013; 118:5-6
181. Horita A, Carino MA: D-1 agonist, SKF 38393, but not a D-2 agonist, produces a cholinergically mediated analeptic effect in rabbits. *Pharmacol Biochem Behav* 1991; 39:449-52
182. Chen L, Li S, Zhou Y, Liu T, Cai A, Zhang Z, Xu F, Manyande A, Wang J, Peng M: Neuronal mechanisms of adenosine A2A receptors in the loss of consciousness induced by propofol general anesthesia with functional magnetic resonance imaging. *J Neurochem* 2021; 156:1020-32
183. Redinbaugh MJ, Phillips JM, Kambi NA, Mohanta S, Andryk S, Dooley GL, Afrasiabi M, Raz A, Saalman YB: Thalamus modulates consciousness via layer-specific control of cortex. *Neuron* 2020; 106:66-75.e12
184. Bastos AM, Donoghue JA, Brincat SL, Mahnke M, Yanar J, Correa J, Waite AS, Lundqvist M, Roy J, Brown EN, Miller EK: Neural effects of propofol-induced unconsciousness and its reversal using thalamic stimulation. *Elife* 2021; 10:e60824
185. Ballesteros JJ, Briscoe JB, Ishizawa Y: Neural signatures of α 2-adrenergic agonist-induced unconsciousness and awakening by antagonist. *Elife* 2020; 9:e57670
186. Ao Y, Yang B, Zhang C, Wu B, Zhang X, Xing D, Xu H: Locus coeruleus to paraventricular thalamus projections facilitate emergence from isoflurane anesthesia in mice. *Front Pharmacol* 2021; 12:643172
187. Ramadasan-Nair R, Hui J, Itsara LS, Morgan PG, Sedensky MM: Mitochondrial function in astrocytes is essential for normal emergence from anesthesia in mice. *Anesthesiology* 2019; 130:423-34
188. Boyden ES, Zhang F, Bamberg E, Nagel G, Deisseroth K: Millisecond-timescale, genetically targeted optical control of neural activity. *Nat Neurosci* 2005; 8:1263-8

189. Li X, Gutierrez DV, Hanson MG, Han J, Mark MD, Chiel H, Hegemann P, Landmesser LT, Herlitze S: Fast noninvasive activation and inhibition of neural and network activity by vertebrate rhodopsin and green algae channelrhodopsin. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005; 102:17816-21
190. Nagel G, Ollig D, Fuhrmann M, Kateriya S, Musti AM, Bamberg E, Hegemann P: Channelrhodopsin-1: A light-gated proton channel in green algae. *Science* 2002; 296:2395-8
191. Copits BA, Gowrishankar R, O'Neill PR, Li JN, Girven KS, Yoo JJ, Meshik X, Parker KE, Spangler SM, Elerding AJ, Brown BJ, Shirley SE, Ma KKL, Vasquez AM, Stander MC, Kalyanaraman V, Vogt SK, Samineni VK, Patriarchi T, Tian L, Gautam N, Sunahara RK, Gereau RW 4th, Bruchas MR: A photoswitchable GPCR-based opsin for presynaptic inhibition. *Neuron* 2021; 109:1791-809.e11
192. Siuda ER, McCall JG, Al-Hasani R, Shin G, Il Park S, Schmidt MJ, Anderson SL, Planer WJ, Rogers JA, Bruchas MR: Optodynamic simulation of β -adrenergic receptor signalling. *Nat Commun* 2015; 6:article8480
193. Spangler SM, Bruchas MR: Optogenetic approaches for dissecting neuromodulation and GPCR signaling in neural circuits. *Curr Opin Pharmacol* 2017; 32:56-70
194. Patriarchi T, Cho JR, Merten K, Howe MW, Marley A, Xiong W-H, Folk RW, Broussard GJ, Liang R, Jang MJ, Zhong H, Dombeck D, Zastrow M von, Nimmerjahn A, Gradinaru V, Williams JT, Tian L: Ultrafast neuronal imaging of dopamine dynamics with designed genetically encoded sensors. *Science* 2018; 360:eaat4422
195. Feng J, Zhang C, Lischinsky JE, Jing M, Zhou J, Wang H, Zhang Y, Dong A, Wu Z, Wu H, Chen W, Zhang P, Zou J, Hires SA, Zhu JJ, Cui G, Lin D, Du J, Li Y: A genetically encoded fluorescent sensor for rapid and specific in vivo detection of norepinephrine. *Neuron* 2019; 102:745-61.e8
196. Sabatini BL, Tian L: Imaging neurotransmitter and neuromodulator dynamics in vivo with genetically encoded indicators. *Neuron* 2020; 108:17-32
197. Jeong JW, McCall JG, Shin G, Zhang Y, Al-Hasani R, Kim M, Li S, Sim JY, Jang KI, Shi Y, Hong DY, Liu Y, Schmitz GP, Xia L, He Z, Gamble P, Ray WZ, Huang Y, Bruchas MR, Rogers JA: Wireless optofluidic systems for programmable in vivo pharmacology and optogenetics. *Cell* 2015; 162:662-74
198. Lu L, Gutruf P, Xia L, Bhatti DL, Wang X, Vazquez-Guardado A, Ning X, Shen X, Sang T, Ma R, Pakeltis G, Sobczak G, Zhang H, Seo DO, Xue M, Yin L, Chanda D, Sheng X, Bruchas MR, Rogers JA: Wireless optoelectronic photometers for monitoring neuronal dynamics in the deep brain. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2018; 115:E1374-83
199. Qazi R, Gomez AM, Castro DC, Zou Z, Sim JY, Xiong Y, Abdo J, Kim CY, Anderson A, Lohner F, Byun SH, Chul Lee B, Jang KI, Xiao J, Bruchas MR, Jeong JW: Wireless optofluidic brain probes for chronic neuropharmacology and photostimulation. *Nat Biomed Eng* 2019; 3:655-69
200. Zhang Y, Castro DC, Han Y, Wu Y, Guo H, Weng Z, Xue Y, Ausra J, Wang X, Li R, Wu G, Vázquez-Guardado A, Xie Y, Xie Z, Ostojich D, Peng D, Sun R, Wang B, Yu Y, Leshock JP, Qu S, Su CJ, Shen W, Hang T, Banks A, Huang Y, Radulovic J, Gutruf P, Bruchas MR, Rogers JA: Battery-free, lightweight, injectable microsystem for in vivo wireless pharmacology and optogenetics. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2019; 116:21427-37
201. Gowrishankar R, Bruchas MR: Defining circuit-specific roles for G protein-coupled receptors in aversive learning. *Curr Opin Behav Sci* 2019; 26:146-56
202. Renier N, Adams EL, Kirst C, Wu Z, Azevedo R, Kohl J, Autry AE, Kadiri L, Umadevi Venkataraju K, Zhou Y, Wang VX, Tang CY, Olsen O, Dulac C, Osten P, Tessier-Lavigne M: Mapping of brain activity by automated volume analysis of immediate early genes. *Cell* 2016; 165:1789-802
203. Gao S, Proekt A, Renier N, Calderon DP, Pfaff DW: Activating an anterior nucleus gigantocellularis subpopulation triggers emergence from pharmacologically-induced coma in rodents. *Nat Commun* 2019; 10:2897
204. Ghosh KK, Burns LD, Cocker ED, Nimmerjahn A, Ziv Y, Gamal AE, Schnitzer MJ: Miniaturized integration of a fluorescence microscope. *Nat Methods* 2011; 8:871-8
205. Rodriguez-Romaguera J, Ung RL, Nomura H, Otis JM, Basiri ML, Namboodiri VMK, Zhu X, Robinson JE, van den Munkhof HE, McHenry JA, Eckman LEH, Kosyk O, Jhou TC, Kash TL, Bruchas MR, Stuber GD: Prepronociceptin-expressing neurons in the extended amygdala encode and promote rapid arousal responses to motivationally salient stimuli. *Cell Rep* 2020; 33:108362
206. Aharoni D, Hoogland TM: Circuit investigations with open-source miniaturized microscopes: Past, present and future. *Front Cell Neurosci* 2019; 13:141
207. Cai DJ, Aharoni D, Shuman T, Shobe J, Biane J, Song W, Wei B, Veshkini M, La-Vu M, Lou J, Flores SE, Kim I, Sano Y, Zhou M, Baumgaertel K, Lavi A, Kamata M, Tuszyński M, Mayford M, Golshani P, Silva AJ: A shared neural ensemble links distinct contextual memories encoded close in time. *Nature* 2016; 534:115-8
208. Scheinin A, Kantonen O, Alkire M, Långsjö J, Kallionpää

- RE, Kaisti K, Radek L, Johansson J, Sandman N, Nyman M, Scheinin M, Vahlberg T, Revonsuo A, Valli K, Scheinin H: Foundations of human consciousness: Imaging the twilight zone. *J Neurosci* 2021; 41:1769-78
209. Voss HU, Schiff ND: MRI of neuronal network structure, function, and plasticity. *Prog Brain Res* 2009; 175:483-96
210. Steinmetz NA, Koch C, Harris KD, Carandini M: Challenges and opportunities for large-scale electrophysiology with Neuropixels probes. *Curr Opin Neurobiol* 2018; 50:92-100
211. Datta SR, Anderson DJ, Branson K, Perona P, Leifer A: Computational neuroethology: A call to action. *Neuron* 2019; 104:11-24
212. Scangos KW, Khambhati AN, Daly PM, Makhoul GS, Sugrue LP, Zamanian H, Liu TX, Rao VR, Sellers KK, Dawes HE, Starr PA, Krystal AD, Chang EF: Closed-loop neuromodulation in an individual with treatment-resistant depression. *Nat Med* 2021; 27:1696-700
213. Nath T, Mathis A, Chen AC, Patel A, Bethge M, Mathis MW: Using DeepLabCut for 3D markerless pose estimation across species and behaviors. *Nat Protoc* 2019; 14:2152-76
214. Nilsson SR, Goodwin NL, Choong JJ, Hwang S, Wright HR, Norville ZC, Tong X, Lin D, Bentzley BS, Eshel N, McLaughlin RJ, Golden SA: Simple behavioral analysis (SimBA): An open source toolkit for computer classification of complex social behaviors in experimental animals. Available at <https://github.com/sgoldenlab/simba>. Accessed February 22, 2022.
215. Coffey KR, Marx RG, Neumaier JF: DeepSqueak: A deep learning-based system for detection and analysis of ultrasonic vocalizations. *Neuropsychopharmacology* 2019; 44:859-68
216. Geuther BQ, Peer A, He H, Sabnis G, Philip VM, Kumar V: Action detection using a neural network elucidates the genetics of mouse grooming behavior. *Elife* 2021; 10:e63207
217. Wiltschko AB, Tsukahara T, Zeine A, Anyoha R, Gillis WF, Markowitz JE, Peterson RE, Katon J, Johnson MJ, Datta SR: Revealing the structure of pharmacobehavioral space through motion sequencing. *Nat Neurosci* 2020; 23:1433-43
218. Gao S, Calderon DP: Robust alternative to the righting reflex to assess arousal in rodents. *Sci Rep* 2020; 10:20280
219. Ramaswamy SM, Kuizenga MH, Weerink MAS, Vereecke HEM, Struys MMRF, Nagaraj SB: Novel drug-independent sedation level estimation based on machine learning of quantitative frontal electro-encephalogram features in healthy volunteers. *Br J Anaesth* 2019; 123:479-87
220. Dubost C, Humbert P, Oudre L, Labourdette C, Vayatis N, Vidal PP: Quantitative assessment of consciousness during anesthesia without EEG data. *J Clin Monit Comput* 2021; 35:993-1005
221. Guenthner CJ, Miyamichi K, Yang HH, Heller HC, Luo L: Permanent genetic access to transiently active neurons via TRAP: Targeted recombination in active populations. *Neuron* 2013; 78:773-84
222. DeNardo LA, Liu CD, Allen WE, Adams EL, Friedmann D, Fu L, Guenthner CJ, Tessier-Lavigne M, Luo L: Temporal evolution of cortical ensembles promoting remote memory retrieval. *Nat Neurosci* 2019; 22:460-9
223. Ghandour K, Ohkawa N, Fung CCA, Asai H, Saitoh Y, Takekawa T, Okubo-Suzuki R, Soya S, Nishizono H, Matsuo M, Osanai M, Sato M, Ohkura M, Nakai J, Hayashi Y, Sakurai T, Kitamura T, Fukai T, Inokuchi K: Orchestrated ensemble activities constitute a hippocampal memory engram. *Nat Commun* 2019; 10:2637
224. DeNardo L, Luo L: Genetic strategies to access activated neurons. *Curr Opin Neurobiol* 2017; 45:121-9

点评

脑内奖赏回路在麻醉苏醒中的作用及机制

上海交通大学医学院附属瑞金医院麻醉科 罗艳

全身麻醉的苏醒期是麻醉管理中风险最大的阶段之一^[1]。麻醉相关的不良事件，如术后躁动和谵妄，可导致住院时间延长和临床预后不佳。随着人们对麻醉舒适度和康复质量的需求不断提升，安全、快速、舒适的苏醒成为麻醉管理者面临的新挑战。因此，对麻醉后苏醒机制的深入认识以及对麻醉机制本质的探讨，对围麻醉期脑功能认知的保护具有非常重要的意义。

近年来的研究提示，全麻后苏醒并不是全麻诱导的镜像过程。一些证据表明，苏醒过程受到神经系统的主动调控，且并不完全依赖于麻醉药物代谢。尽管不同类型的全身麻醉药物作用的分子靶点存在差异，但其在环路水平仍具有相似的作用机制，众多研究均证实，中脑-边缘系统参与了丙泊酚、异氟醚等药物介导的全麻后苏醒阶段^[2-3]。其中，中脑腹侧被盖区的多巴胺神经元及其投射系统组成的奖赏回路在麻醉苏醒过程中发挥了关键作用。

Heshmati M 和 Bruchas MR^[4] 围绕脑内奖赏回路在麻醉苏醒中的作用及机制开展了详尽的论述。他们首先介绍了脑内奖赏回路的解剖特征、神经元类型、投射系统、电活动特征、受体类别。基于早期的药理学研究和最近的光遗传研究结果，他们介绍了有关中脑腹侧被盖区神经元，特别是多巴胺神经元及其投射系统在全麻苏醒中的作用。两位研究人员提出，中脑腹侧被盖区多巴胺神经元在全麻后受到了抑制，在苏醒期活性逐渐恢复。激活中脑腹侧被盖区多巴胺神经元能够促进麻醉后苏醒，其作用主要是通过投射末梢上的 D1 受体来实现，而伏隔核在其主要作用下游。此外，作者还对相关临床前研究进行了介绍，包括使用先进的双光子成像、钙信号成像、单体细胞电活性记录方法等，以期揭示多巴胺奖赏系统的苏醒期的整体效应。

作者最后同样指出，尽管基础研究显示，现有大量证据表明中脑多巴胺奖赏系统能够发挥显著的促苏醒作用，但其在临床试验方面，仍缺乏必要的证据。在未来研究中，通过巧妙设定观察指标，合理利用脑电图、磁共振成像等无创监测手段，有望建立麻醉苏醒期的全脑环路视图，从而明确中脑多巴胺奖赏系统在其中的重要作用。此类研究无疑需要基础科学家与临床研究者共同合作完成。

参考文献

1. Hughes CG, Boncyk CS, Culley DJ, Fleisher LA, Leung JM, McDonagh DL, Gan TJ, McEvoy MD, Miller TE; Perioperative Quality Initiative (POQI) 6 Workgroup: American Society for Enhanced Recovery and Perioperative Quality Initiative joint consensus statement on postoperative delirium prevention. *Anesth Analg* 2020; 130:1572-90.
2. Radwan B, Liu H, Chaudhury D: The role of dopamine in mood disorders and the associated changes in circadian rhythms and sleep-wake cycle. *Brain Res* 2019; 1713:42-51.
3. Oishi Y, Lazarus M: The control of sleep and wakefulness by mesolimbic dopamine systems. *Neurosci Res* 2017; 118:66-73.
4. Heshmati M, Bruchas MR. Historical and Modern Evidence for the Role of Reward Circuitry in Emergence. *Anesthesiology* 2022; 136:997-1014.

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

全膝关节置换术围术期外科医生开具阿片类药物用量和患者术后中长期用量的横断面分析

Surgeon Variation in Perioperative Opioid Prescribing and Medium- or Long-term Opioid Utilization after Total Knee Arthroplasty: A Cross-sectional Analysis

Xi Cen, Anupam B. Jena, Sean Mackey, Eric C. Sun

翻译：复旦大学附属中山医院麻醉科 翁梅琳；审校：上海交通大学医学院附属瑞金医院麻醉科 王子涵

摘要

背景：

尚不清楚外科医生在术前开具阿片类药物处方的情况是否与术后阿片类药物的长期使用密切相关。本研究验证了一个假说：若外科医生在术前更倾向于为患者开具阿片类药物，则该医生负责的患者在术后长期使用阿片类药物的可能性更大。

方法：

该研究入组了在 2011 年 1 月 1 日 -2016 年 12 月 31 日期间接受全膝关节置换术的 612,378 例医保患者。我们将“高强度”外科医生定义为患者在围术期（术前 7 天 - 术后 7 天）阿片类药物的平均使用率为处于上四分位数。该研究的主要目的是对“高强度”外科医生负责的患者在中期（术后 8 天 -90 天）和长期（术后 91 天 -365 天）是否有较高的阿片类药物使用量的情况进行评估，并利用工具变量法以最大程度地减少不可观测的混杂因素。

结果：

最终样本纳入了 604,093 例患者，平均年龄为 74 岁（标准差，5），纳入女性患者 413,121 例（68.4%）。共有 180,926 例患者（30%）接受了“高强度”外科医

生的治疗。平均而言，接受“高强度”外科医生治疗的患者在围术期护理过程中每天接受 36.1（标准差，35.0）的口服吗啡当量（吗啡毫克当量），而所有其他患者每天接受 17.3 吗啡毫克当量（标准差，23.1）（每天存在 18.9 吗啡毫克当量的差异；95% 置信区间 [confidence interval, CI], 18.7-19.0; $P<0.001$ ）。本研究在校正混杂因素后发现，接受“高强度”外科医生的治疗与术后中期阶段阿片类药物使用率较高有关（每天存在 2.4 吗啡毫克当量的差异；95% CI, 1.7-3.2; $P<0.001$ [11.4 吗啡毫克当量 / 天 vs. 9.0 吗啡毫克当量 / 天]），还与术后长期阶段阿片类药物使用率较低有关（每天存在 -1.0 吗啡毫克当量的差异；95% CI, -1.4 - -0.6; $P<0.001$ [2.8 吗啡毫克当量 / 天 vs. 3.8 吗啡毫克当量 / 天]）。这些差异虽然具有统计学意义，但在临床上的差异不显著。

结论：

在接受全膝关节置换术的医保患者中，外科医生围术期阿片类药物使用量与患者术后中长期阿片类药物使用量之间的差异具有统计学意义，但在临床上无显著差异。

（ANESTHESIOLOGY 2022; 137:151-62）

点评

围术期阿片类药物的应用——一把双刃剑

复旦大学附属中山医院麻醉科 缪长虹

阿片类药物用于缓解疼痛的历史最早可追溯至 17 世纪。随着医疗学科的发展以及对阿片类药物的研究与研发，阿片类药物已经在临床治疗中得到了广泛的应用。尤其值得一提的是，强阿片类药物凭借其强大的镇痛作用一跃成为治疗术后疼痛、癌痛和慢性疼痛的主要药物。然而，阿片类药物的应用也是一把双刃剑，这类药物在有效镇痛的同时，也不可避免地带来了其他诸多不良反应，如呼吸抑制、恶心呕吐、痛觉过敏、免疫抑制和皮肤瘙痒等。

Sun 等人^[1]在研究中发现，外科医生在围术期开具阿片类药物的剂量与患者中长期阿片类药物消耗量的增加显著相关，但在远期临床结局方面的差异却并不显著。然而，另外一项针对围术期阿片类药物使用的研究表明，围术期阿片类药物消耗量的增加可导致病情不良转归、住院时间延长、再住院率高和因此造成的医疗费用的增加，从而降低患者的满意度^[2]。近年来的研究发现，对于阿片类药物的过量使用可能与术后不良事件的发生和死亡率增加有关。另外，阿片类药物也可能导致肿瘤患者发生术后转移或复发^[3-5]。笔者研究团队发现，虽然阿片类药物一直被视为是治疗癌痛和慢性疼痛的经典和“金标准”，但此类药物同时也会带来免疫抑制、便秘和成瘾等不良反应。这或许意味着：虽然长期应用阿片类药物的癌痛患者能够有尊严地摆脱癌痛的打击，但却难以避免肿瘤扩散和转移的危险。我们的研究还发现，阿片类药物可通过抑制细胞免疫、刺激血管生成等作用促进肿瘤细胞生长，因此，围术期阿片类药物的使用可能会影响肿瘤手术患者的长期转归^[3-5]。

随着近年来对围术期阿片类药物应用与临床结局研究的大量涌现，围绕阿片类药物应用的争论层出不穷，新型镇痛药物的应用、去阿片化及阿片节俭策略的应用都将为优化阿片类药物的围术期使用提供参考依据。

参考文献

1. Cen X, Jena AB, Mackey S, Sun EC. Surgeon Variation in Perioperative Opioid Prescribing and Medium- or Long-term Opioid Utilization after Total Knee Arthroplasty: A Cross-sectional Analysis. *Anesthesiology*. 2022 Aug 1;137(2):151-162
2. Humphreys K, Shover CL, Andrews CM, Bohnert ASB, Brandeau ML, Caulkins JP, Chen JH. Responding to the opioid crisis in North America and beyond: recommendations of the Stanford-Lancet Commission. *Lancet*. 2022 Feb 5;399(10324):555-604.
3. Zhang H, Zhou D, Gu J, Qu M, Guo K, Chen W, Miao C. Targeting the mu-Opioid Receptor for Cancer Treatment. *Curr Oncol Rep*. 2021 Aug 3;23(10):111.
4. Zhang H, Sun M, Zhou D, Gorur A, Sun Z, Zeng W, Cata JP, Chen W, Miao C. Increased mu-opioid receptor expression is associated with reduced disease-free and overall survival in laryngeal squamous cell carcinoma. *Br J Anaesth*. 2020 Nov;125(5):722-729.
5. Zhang H, Qu M, Gorur A, Sun Z, Cata JP, Chen W, Miao C. Association of Mu-Opioid Receptor(MOR) Expression and Opioids Requirement With Survival in Patients With Stage I-III Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *Front Oncol*. 2021 Jun 18;11:686877.

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

新测序技术时代中无麻醉不良事件患者疑似发生恶性高热转诊指征

Referral Indications for Malignant Hyperthermia Susceptibility Diagnostics in Patients without Adverse Anesthetic Events in the Era of Next-generation Sequencing

Luuk R. van den Bersselaar, Anna Hellblom, Mejdan Gashi, Erik-Jan Kamsteeg, Nicol C. Voermans, Heinz Jungbluth, Joris de Puydt, Luc Heytens, Sheila Riaz, Marc M. J. Snoeck

翻译：华中科技大学同济医学院附属协和医院麻醉科 王婷婷；审校：南昌大学第一附属医院麻醉科 闵佳

摘要

背景：

在神经肌肉疾病诊断过程中引入新一代测序后发现，Ryanodine Receptor 1 (RyR1) 的变异体数量增加了。本研究假设，若在无麻醉不良事件个人史或家族史的情况下疑似发生恶性高热，则向恶性高热病房转诊的患者数量会随之增多。这项回顾性多中心队列研究评估了无麻醉不良事件个人史/家族史患者的转诊指征和预后。

方法：

我们对 2010 年-2019 年比利时安特卫普、瑞典隆德、荷兰奈梅亨及加拿大安大略多伦多市转诊至恶性高热病房的患者进行了一项回顾性分析，并排除了既往接受过检测的患者及其亲属。该分析对包括人口统计学、转诊细节、肌肉挛缩及基因检测结果等在内的数据进行了收集。其中，基因检测结果应包含稀有外显子组变异集成学习器 (Rare Exome Variant Ensemble Learner, REVEL) 分数。转诊指征分为有麻醉不良事件的个人史/家族史和其他指征 (包括劳力性和/或复发性横纹肌溶解症)、未确诊时于神经肌肉医学中心诊断测试中检测到 *RYR1* 变异体 (在家庭成员中)，诊断出 *RYR1* 相关的肌病 (在家庭成员中)、静息肌酸激酶值特异性

升高、劳力性中暑等。

结果：

研究共纳入 520 份医疗记录，其中最常见的三个转诊指征如下：有麻醉不良事件的个人史 (520 例中有 211 例；40.6%)、有麻醉不良事件的家族史 (520 例中有 115 例；22.1%)，以及劳力性和/或复发性横纹肌溶解症 (520 例中有 46 例；8.8%)。无麻醉不良事件个人史/家族史的患者转诊比例从 2010 年-2014 年的 28.4% (215 例中有 61 例) 增加到 2015 年-2019 年的 43.6% (305 例中有 133 例) ($P<0.001$)。有麻醉不良事件的个人史/家族史的患者被诊断为恶性高热易感 (malignant hyperthermia-susceptible, MHS) (220 例中有 133 例；60.5%) 比无麻醉不良事件的个人史/家族史的患者诊断为 MHS (120 例中有 47 例；39.2%； $P<0.001$) 的可能性更大。排除 180 份缺少数据的医疗记录。

结论：

无麻醉不良事件个人史/家族史的患者转诊至恶性高热病房的比例有所增加，其中 39.2% (120 例中有 47 例) 确诊 MHS。

(ANESTHESIOLOGY 2022; 136:940-53)

ANESTHESIOLOGY

胺碘酮联合或不联合 *N*-乙酰半胱氨酸对胸外科术后心房颤动的预防作用：一项双盲、随机对照试验Amiodarone with or without *N*-Acetylcysteine for the Prevention of Atrial Fibrillation after Thoracic Surgery: A Double-blind, Randomized Trial

David Amar, Hao Zhang, Mina K. Chung, Kay See Tan, Dawn Desiderio, Bernard J. Park, Alessia Pedoto, Nancy Roistacher, James M. Isbell, Daniela Molena, Ginger L. Milne, Bryan F. Meyers, Gregory W. Fischer, Valerie W. Rusch, David R. Jones

翻译：上海交通大学医学院附属瑞金医院麻醉科 王子涵；审校：复旦大学附属中山医院麻醉科 张浩

摘要

背景：

术后心房颤动可用于发现具有术后心房颤动并伴随高卒中风险的患者。本研究假设 *N*-乙酰半胱氨酸可以缓解炎症和氧化应激，进而降低术后心房颤动发生率。

方法：

在这项双盲、安慰剂对照试验中，计划接受胸外科大手术的术后心房颤动高危患者被随机分为 *N*-乙酰半胱氨酸联合胺碘酮组或安慰剂联合胺碘酮组。在患者进入麻醉复苏室后，给予其 *N*-乙酰半胱氨酸或安慰剂（先静脉推注 50 mg/kg，然后 48 小时内连续输注 100 mg/kg），联合给予胺碘酮（先静脉推注 150 mg，然后 48 小时内连续输注 2 g）。主要研究结局是术后 72 小时内通过遥测发现存在超过 30 秒的持续心房颤动，或存在需要干预的临床症状且存在术后 7 天内通过心电图证实的心房颤动。术后即刻和术后第 2 天对炎症标志物（白细胞介素 -6、白细胞介素 -8、肿瘤坏死因子 α 、C-反应蛋白）和氧化应激标志物（ F_2 -异前列烷，前列腺素 $F_{2\alpha}$ ；异吡喃）进行评估。为了对术后 1 年内心房颤动

的发生情况进行评估，每个月对患者进行电话随访。

结果：

在纳入的 154 例患者中，78 例接受 *N*-乙酰半胱氨酸治疗的患者中有 15 例（19%）发生术后心房颤动，76 例接受安慰剂治疗的患者中有 13 例（17%）发生术后心房颤动（比值比，1.24；95.1% 置信区间 [confidence interval, CI]，0.53-2.88； $P=0.615$ ）。因药物无效，故试验在中期分析时停止。在 28 例术后发生心房颤动的患者中，有 3 例（11%）出院时仍存在心房颤动的情况。无论在术后 1 年内接受何种治疗，28 例术后发生心房颤动的患者中有 7 例（25%）出现心房颤动复发。两组的炎症和氧化应激标志物水平相似。

结论：

与单独使用胺碘酮相比，*N*-乙酰半胱氨酸联合胺碘酮的双重治疗并不能降低胸外科大手术术后早期心房颤动的发生率，也不能降低炎症和氧化应激标志物水平。曾患术后心房颤动的患者在胸外科大手术后 1 年内常出现心房颤动复发。

（ANESTHESIOLOGY 2022; 136:916-26）

ANESTHESIOLOGY

基于机器学习指导术前血型鉴定和抗体筛查的个体化手术输血风险预测

Personalized Surgical Transfusion Risk Prediction Using Machine Learning to Guide Preoperative Type and Screen Orders

Sunny S. Lou, Hanyang Liu, Chenyang Lu, Troy S. Wildes, Bruce L. Hall, Thomas Kannampallil

翻译：安徽医科大学第二附属医院麻醉与围术期医学科 李锐；审校：北部战区总医院麻醉科 郑晶晶

摘要

背景：

准确评估手术输血风险对于血库资源的有效分配和其他几个方面的麻醉规划起着至关重要的作用。本研究假设，纳入手术特异性和患者特异性变量的机器学习模型将优于仅使用手术特异性信息的传统方法，因为它能够对术前血型和抗体的筛查进行更为有效地分配。

方法：

通过美国外科医师协会国家手术质量改进计划共享文件，我们对四个机器学习模型进行了训练，目的是通过手术特异性和患者特异性变量预测输注红细胞的可能性。为了进行比较，我们创建了仅使用手术特异性信息的基线模型。2016年-2018年，我们在722家医院的手术患者群体中对这些模型进行了训练。2019年在719家医院的手术病例中对这些模型进行了内部验证。通过对2020年发生在单一机构的手术病例的外部验证，评估了最佳模型的可推广性。

结果：

在接受训练、进行内部和外部验证的队列中，输血率分别为2.4%（30,496,617例中有73,313例）、2.2%（1,076,441例中有23,205例）和6.7%（16,053例中有1,104例）。梯度提升机器模型的表现优于基线模型，是表现最好的模型。该模型的灵敏度固定在96%，阳性预测值为0.06和0.21，在内部和外部验证中，分别有36%和30%的患者推荐进行血型鉴定和抗体筛查。相比之下，相同灵敏度的基线模型的阳性预测值分别为0.04和0.144，在内部和外部验证中，分别有57%和45%的患者推荐进行血型鉴定和抗体筛查。最重要的预测变量是总体手术特异性输血率和术前红细胞压积。

结论：

为了指导术前血型鉴定和抗体筛查，我们同时使用手术特异性和患者特异性变量建立了个体化输血风险预测模型。与传统的以手术为中心的方法相比，该模型的表现更好。

（ANESTHESIOLOGY 2022; 137:55-66）

ANESTHESIOLOGY

气相扩散不限制肺内挥发性麻醉剂的摄取率

Gas Phase Diffusion Does Not Limit Lung Volatile Anesthetic Uptake Rate

Philip J. Peyton

翻译：南昌大学第一附属医院麻醉科 闵佳；审校：华中科技大学同济医学院附属协和医院麻醉科 王婷婷

摘要

背景：

全身麻醉期间肺部气体交换不足表现为肺泡（呼气末）到动脉（呼气末 - 动脉）吸入气体的分压梯度，进而导致肺泡死腔量增多。通气 - 血流比值失调是造成该现象的主要原因，但尚不清楚沿呼吸树向下（纵向分层）或在肺泡 - 毛细血管屏障处的气相扩散限制（尤其是对高分子量的气体，如挥发性麻醉剂）产生了何种影响。

方法：

这是一项在拟行心脏手术、进入体外循环状态前进行麻醉通气的 17 例患者中，通过对比两种血液溶解度相似但分子量不同的吸入气体的呼气末 - 动脉分压梯度进行的纵向分层研究，即患者分别以 2%-3% 和 10%-15% 的吸入浓度（inspired concentration, FiG）比例吸入地氟烷和一氧化二氮（nitrous oxide, N₂O）。同时，测量呼出的气体浓度、用顶空平衡法测定动脉血和混合静脉血分压，以及采用热稀释法测定心输出量及直接 Fick

法计算气体摄取率。根据质量平衡原理校正两种气体在 FiG 与肺摄取率（lung uptake rate, VG）方面存在的差异。该研究假设，地氟烷的呼气末 - 动脉分压梯度与吸入浓度比值（PETG-PaG）/FiG 比 N₂O 大 20% 具有生理意义。

结果：

测得地氟烷的（PETG-PaG）/FiG 平均值（标准差 [standard deviation, SD]）明显小于 N₂O 的值（0.86[0.37] vs. 1.65[0.58] mmHg; $P < 0.0001$ ），同时地氟烷的肺泡死腔量也小于 N₂O。通过对两种气体的 VG 进行校正后，经校正的地氟烷（PETG-PaG）/FiG 值仍低于比 N₂O 高 20% 的阈值（1.62[0.61] vs. 1.98[0.69] mmHg; $P = 0.028$ ）。

结论：

通过对呼气末 - 动脉分压梯度和肺泡死腔量进行测量后发现：相对于 N₂O 而言，没有证据支持地氟烷的肺摄取在临床上有显著的额外扩散限制。

（ANESTHESIOLOGY 2022; 137:176-86）

ANESTHESIOLOGY

全身麻醉术中的机械通气功率与术后呼吸衰竭的关系：
一项多中心回顾性队列研究

Mechanical Power during General Anesthesia and Postoperative Respiratory Failure: A Multicenter Retrospective Cohort Study

Peter Santer, D.Phil., Luca J. Wachtendorf, Aiman Suleiman, Timothy T. Houle, Philipp Fassbender, Eduardo L. Costa, Daniel Talmor, Matthias Eikermann, Elias Baedorf-Kassis, Maximilian S. Schaefer

翻译：北部战区总医院麻醉科 郑晶晶；审校：上海交通大学医学院附属瑞金医院麻醉科 王森森

摘要

背景：

机械功率是指通过整合吸气压力、潮气量和呼吸频率获得的值，该值用来估算传递到呼吸系统的能量。已知通气的机械功率与急性呼吸窘迫综合征中的肺损伤和死亡率有关，但目前表明其与肺健康的患者肺部受到损伤有关的证据较少。本研究假设，在全麻患者中使用较高的通气机械功率与术后需要重新插管的呼吸衰竭的发生呈正相关。

方法：

本项多中心、回顾性研究纳入了 2008 年 -2018 年间在马萨诸塞州波士顿两个医疗中心，于全麻状态下行择期非心脏手术的成人外科门诊和住院患者，共计 230,767 例。根据潮气量（tidal volume, V_t ）、呼吸频率（respiratory rate, RR）、呼气末正压（positive end-expiratory pressure, PEEP）、平台压（plateau pressure, P_{plat} ）和吸气峰压（peak inspiratory pressure, P_{peak} ）中位数，使用公式：机械功率（J/分钟）= $0.098 \times RR \times V_t \times (PEEP + \frac{1}{2} [P_{plat} - PEEP] + [P_{peak} - P_{plat}])$ 计算术中机械功率的中位数，评估其与术后 7 天内需重新插管的呼吸

衰竭之间校正风险的相关性。

结果：

术中通气机械功率中位数为 6.63（四分位距为 4.62-9.11）J/分钟。2,024 例（0.9%）患者发生术后呼吸衰竭。发生术后呼吸衰竭的患者的术中机械功率的中位数（四分位距）高于术后未发生呼吸衰竭的患者（7.67[5.64-10.11] vs. 6.62[4.62-9.10] J/分钟； $P < 0.001$ ）。校正分析显示，机械功率越高，术后呼吸衰竭发生的几率越大（机械功率每增加 5 J/分钟，校正比值比增加 1.31；95% 置信区间 [confidence interval, CI], 1.21-1.42； $P < 0.001$ ）。对已知的呼吸机相关性肺损伤的驱动因素（包括潮气量、驱动压力和呼吸频率）进行额外的校正分析后发现，通气机械功率与术后呼吸衰竭独立相关，且仅与机械功率的动态弹性成分相关（机械功率每增加 5 J/分钟，校正比值比增加 1.35；95% CI, 1.05-1.73； $P = 0.02$ ）

结论：

术后需再插管的呼吸衰竭的发生风险与术中使用的通气机械功率在统计学意义上呈正相关。

(ANESTHESIOLOGY 2022; 137:41-54)

ANESTHESIOLOGY

背景剂量输注与启动延迟计时自动推注用于足踝术后“连续”坐骨神经阻滞比较：一项随机临床试验

Basal Infusion *versus* Automated Boluses and a Delayed Start Timer for “Continuous” Sciatic Nerve Blocks after Ambulatory Foot and Ankle Surgery: A Randomized Clinical Trial

John J. Finneran IV, Engy T. Said, Brian P. Curran, Matthew W. Swisher, Jessica R. Black, Rodney A. Gabriel, Jacklynn F. Sztain, Wendy B. Abramson, Brenton Alexander, Michael C. Donohue, Adam Schaar, Brian M. Ilfeld

翻译：上海交通大学医学院附属瑞金医院麻醉科 王森森；审校：安徽医科大学第二附属医院麻醉与围术期医学科 李锐

摘要

背景：

应用背景剂量输注作为日间患者连续外周神经阻滞的常用技术，经常会导致局部麻醉药贮药器在手术疼痛消退前先行耗竭。本研究旨在通过使用集成定时器延迟开始给药时间及每小时应用自动推注提供更低剂量的局麻药来改善并延长镇痛效果。本研究假定，与传统的连续输注相比，罗哌卡因以较低剂量和 5 小时延迟自动推注给药，①两种技术都将发挥作用（术后第一天的平均疼痛评分）时，至少能提供非劣效镇痛作用（平均疼痛差异不超过 1.7 分）且②持续时间更长（双重主要结果）。

方法：

接受足/踝手术的受试者（n=70）经腓窝坐骨神经置管输注含有肾上腺素的 0.5% 罗哌卡因（20 mL），随后将受试者随机分成两组。一组在出院前开始持续输注 0.2% 罗哌卡因（6 mL/小时）；另一组在出院后 5 小时使用定时器开始自动推注 0.2% 罗哌卡因（每 2

小时推注 8 mL）。两组受试者均可自动推注追加剂量（4 mL，锁时 30 分钟）；受试者及结果评估员对随机化结果均不知情。所有随机化受试者均纳入数据分析。

结果：

术后第一天，自动推注组受试者达到中位（四分位距）疼痛评分 0 [0.0-3.0]，而连续输注组则为 3.0（1.8-4.8），根据体重指数校正的比值为 3.1（95% 置信区间 [confidence interval, CI]: 1.23-7.84; $P = 0.033$ ）。自动推注组贮药器耗竭时间的中位数（四分位距）为 119 小时（109-125），而连续输注组则为 74 小时（57-80）（根据体重指数校正的差值为 47 小时；95% CI: 38-55; $P < 0.001$ ）。

结论：

将出院前开始的连续输注替换为启动延迟计时自动推注，可使经腓窝坐骨神经置管输注获得更好的镇痛效果和更长的输注持续时间。

（ANESTHESIOLOGY 2022; 136:970-82）

ANESTHESIOLOGY

创伤患者旋转式血栓弹力检测仪测定紊乱所反映的凝血功能障碍：一项前瞻性、观察性、多中心研究

Coagulopathy Underlying Rotational Thromboelastometry Derangements in Trauma Patients: A Prospective Observational Multicenter Study

Romein W. G. Dujardin, Derek J. B. Kleinveld, Christine Gaarder, Karim Brohi, Ross A. Davenport, Nicola Curry, Simon Stanworth, Pär I. Johansson, Jakob Stensballe, Marc Maegele, Nicole P. Juffermans

翻译：复旦大学附属中山医院麻醉科 张浩；审校：复旦大学附属中山医院麻醉科 翁梅琳

摘要

背景：

黏弹力凝血功能监测设备如旋转式血栓弹力检测仪（rotational thromboelastometry, ROTEM），先前被用于指导治疗创伤性凝血功能障碍。作者推测，ROTEM 的紊乱反映了创伤后特定的凝血因子缺陷。

方法：

这是对 6 个欧洲创伤中心的前瞻性队列研究的二次分析。该分析排除了稀释性凝血病患者和使用抗凝药物患者。通过抽血测定 ROTEM、凝血因子水平及纤溶标志物。我们将低凝状态的 ROTEM 阈值定义如下：外源性激活凝血检测（exogenous activated coagulation test, EXTEM）凝血时间大于 80 秒、5 分钟时 EXTEM 血栓振幅小于 40 mm、30 分钟时 EXTEM 溶解指数小于 85%、5 分钟时纤维蛋白聚合组分（fibrin polymerization component, FIBTEM）血栓振幅小于 10 mm、30 分钟时 FIBTEM 溶解指数小于 85%。根据以上数值，将患者分为 7 个紊乱的 ROTEM 谱，并与参照组进行比较（ROTEM 值在参照范围内）。主要终点是凝血因子水平和纤维蛋

白溶解。

结果：

在 1,828 例患者中，有 732 例（40%）患者出现 ROTEM 紊乱，最常见的是在 5 分钟时 EXTEM 和 FIBTEM 血栓振幅同时下降，217 例（11.9%）患者也出现了这种情况。虽然单独的 EXTEM 凝血时间超过 80 秒对死亡率没有影响，但所有其他的 ROTEM 紊乱都与死亡率增加有关。此外，该组的凝血因子水平与 ROTEM 正常患者的凝血因子水平相似。在凝血因子中，纤维蛋白原（最低为 0.78 g/L）和因子 V 水平（最低为 22.8%）的下降最为明显。此外，当在第 30 分钟后溶解指数正常时，纤维蛋白溶解可增加，而在 5 分钟时，EXTEM 和 FIBTEM 血栓振幅降低。

结论：

单纯凝血时间延长组的凝血因子水平和死亡率与 ROTEM 正常的患者相似。其他 ROTEM 紊乱与死亡率有关，并反映了纤维蛋白原和因子 V 的消耗。当在第 30 分钟后溶解指数正常时，纤维蛋白溶解可增加。

（ANESTHESIOLOGY 2022; 137:232-42）

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 Importance 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)

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 8.986

美国麻醉医师协会 (ASA) 官方出版物

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

时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）》

全身麻醉的 短效麻醉剂

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

