

ANESTHESIOLOGY 中文版

2021年4月刊
总第1期

Trusted Evidence: Discovery to Practice[®]

ES

QL

PM

术前对衰弱状态及认知障碍进行
简短的筛查可预测脊柱术后
谵妄的发生

ANESTHESIOLOGY 中文版

原刊网址 : <https://pubs.asahq.org/anesthesiology>
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

海思科医药集团
宜昌人福药业

Anesthesiology 中文版编辑部地址
北京市东城区广渠门北里乙73号院北楼一层
富博思市场咨询(北京)有限公司
联系电话: 86 (0) 10-5135 6283
邮箱: mayz@focus-insight.com

©2021 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.

2021 年美国麻醉医师学会和 Wolters Kluwer Health 版权信息。

本刊经美国麻醉医师学会 (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 / 学会 / 出版商的观点。



ANESTHESIOLOGY

Trusted Evidence: Discovery to Practice[®]

The 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, C.M.I.

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

Kiya Myers, Assistant Managing Editor

E-mail: k.myers@anesthesiology.org

Vicki Tedeschi, Digital Communications Director

E-mail: v.tedeschi@anesthesiology.org

Jennifer Workman, Peer Review Supervisor

Philip Jackson

Caitlin Washburn

ANESTHESIOLOGY Journal

1061 American Lane

Schaumburg, IL 60173-4973

Tel: 1-800-260-5631

E-mail: editorial-office@anesthesiology.org

WOLTERS KLUWER HEALTH PUBLICATION STAFF

Miranda Walker, Senior Publisher

Sara Cleary, Senior Journal Production Editor/Team Leader

Cheryl Stringfellow, Senior Journal Production Editor

Colette Lind, Journal Production Associate

Hilary Druker, National Account Manager

ASA OFFICERS

Beverly K. Philip, M.D., President

Randall Clark, M.D., President-Elect

Mary Dale Peterson, M.D., Immediate Past President

Michael Champeau, 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 Journal of the American Society of Anesthesiologists

anesthesiology.org

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

EDITOR-IN-CHIEF

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

ASSISTANT EDITOR-IN-CHIEF

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

EXECUTIVE EDITORS

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

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

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

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

EDITORS

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

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

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

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

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

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

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

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

STATISTICAL EDITOR

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

ASSOCIATE EDITORS

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

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

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

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

John Butterworth, M.D., Richmond, Virginia

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

Maurizio Cereda, M.D., Philadelphia, Pennsylvania

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

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

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

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

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

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

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

David Faraoni, M.D., Ph.D., Toronto, Canada

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Craig Palmer, M.D., Tucson, Arizona

Cyril Rivat, M.D., Montpellier, France

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

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

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

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

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

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

Ken Solt, M.D., Boston, Massachusetts

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

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

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

ANESTHESIOLOGY

Trusted Evidence: Discovery to Practice[®]

The Journal of the American Society of Anesthesiologists

anesthesiology.org

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

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

VISUAL TEAM

Christina Boncyk, M.D., Nashville, Tennessee
Jorge A. Galvez, M.D., M.B.I., Omaha, Nebraska
Meghan Lane-Fall, M.D., M.S.H.P., Philadelphia, Pennsylvania
Daniel Larach, M.D., Los Angeles, California
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, C.M.I., Medical Illustrator, Winston-Salem, North Carolina
Terri Navarette, Graphic Artist, Schaumburg, Illinois

AUDIO TEAM

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

SOCIAL MEDIA TEAM

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

创刊词



米卫东 教授
解放军总医院麻醉手术中心主任

《ANESTHESIOLOGY》作为美国麻醉医师学会 (American Society of Anesthesiologists, ASA) 的官方杂志, 是麻醉学领域的国际性顶级杂志。该刊创刊于 1940 年, 致力于发表和传播领域内最高质量的研究成果, 为日常临床实践提供信息, 并改变麻醉专业的医学实践, 在全球同类期刊中排名第一, 影响力始终稳居于领先水平。

引入《ANESTHESIOLOGY》并使其汉化服务于更多的麻醉学人, 是我的夙愿。从卫生部 1989 年 12 号文件到国家七部委 2018 年 21 号文件, 再到 2010 年后可视化引导技术和 ERAS 新理念的普及, 这三十年中, 宏观政策推动加之新技术的兴起, 使得我国麻醉学科进入了一个快速发展的阶段。无论是麻醉药物和技术的安全化、麻醉监控和检测的精细化、麻醉人员结构的高学历化, 还是麻醉科研论文的前沿化、麻醉国际交流的多元化和麻醉领域多学科的交叉化, 我们在探索中进步, 也在探索中与世界麻醉学科快速接轨。

然而, 真正的接轨不仅是新技术的学习、新理念的了解, 更是在了解学科、前沿和发展动向的同时融入中国式思考。因此, 我们需要一个学习平台, 既能快速的同步麻醉学前沿动态, 又能为麻醉人的成长提供助力; 这就是我们促成《ANESTHESIOLOGY》中文版杂志平台诞生的原因。未来, 《ANESTHESIOLOGY》中文版杂志平台将在第一时间同步学科发展新成果和临床实践经验, 并且运用纸刊、微信公众号平台以及线上读书会等多种形式, 帮助更多年轻的麻醉学医生提升学术及科研能力。而我内心的期盼是这些在《ANESTHESIOLOGY》平台获益的麻醉学医生, 能够协助、甚至带领我国麻醉学科的发展实现对发达国家的超越。

大鹏之动, 非一羽之轻。在此特别感谢《ANESTHESIOLOGY》杂志主编 Evan D. Kharasch 教授的信任, 感谢荣誉主编黄宇光教授和俞卫峰教授为中文版杂志做出的贡献, 感谢编委会所有同道的支持与信任! 相信在我们的共同努力下《ANESTHESIOLOGY》中文版将成为国内麻醉领域医疗工作者获得学术资讯、诊疗技术的一手资源。《ANESTHESIOLOGY》中文版也将与国内麻醉领域的同仁共同成长, 共同进步, 共同续写期刊光荣与使命的新篇章!

目录

论著

围手术期医学

术前对衰弱状态及认知障碍进行简短的筛查可预测脊柱术后谵妄的发生 1

Brief Preoperative Screening for Frailty and Cognitive Impairment Predicts Delirium after Spine Surgery. ANESTHESIOLOGY 2020; 133:1184-91 关昱 译 方芳 审 思永玉 点评

点评 术前衰弱和认知功能障碍的简易筛查可预测术后谵妄

中高危非心脏手术中预防低血压的低血压预测指数：一项探索性随机试验 9

Hypotension Prediction Index for Prevention of Hypotension during Moderate-to High-risk Noncardiac Surgery: A Pilot Randomized Trial. ANESTHESIOLOGY 2020;133:1214-22 韩侨宇 译 田雪 审 仓静 点评

点评 低血压预测指数对预防中高危非心脏手术低血压的作用——随机预试验

肥胖患者术中血压监测——动脉导管法、指套法和示波法 19

Intraoperative Blood Pressure Monitoring in Obese Patients-Arterial Catheter, Finger Cuff, and Oscillometry. ANESTHESIOLOGY 2021; 134: 179-88 安妮 译 傅海龙 审 袁红斌 点评

点评 指套式血压监测法的围术期应用价值

文献综述

动脉瘤性蛛网膜下腔出血的围术期管理——一篇叙述性综述 28

Perioperative Management of Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Narrative Review. ANESTHESIOLOGY 2020; 133:1283-305 侯宁 译 张冉 审 韩如泉 点评

点评 颅内动脉瘤破裂蛛网膜下腔出血围手术期管理

疼痛医学

腰方肌神经阻滞用于脊髓麻醉下行剖宫产术后镇痛的有效性：一项系统综述和 Meta 分析 ... 48

Postoperative Analgesic Effectiveness of Quadratus Lumborum Block for Cesarean Delivery under Spinal Anesthesia: A Systematic Review and Meta-analysis. ANESTHESIOLOGY 2021; 134:72-87

孙绕 周志强 蒋杰 译 李世勇 罗爱林 审 冯艺 点评

点评 躯干神经阻滞在剖宫产术后镇痛中的应用还可以有更多证据

摘要

围手术期医学

一项冷藏对比室温存储血小板用于复杂心胸手术的预试验..... 65

A Pilot Trial of Platelets Stored Cold versus at Room Temperature for Complex Cardiothoracic Surgery. ANESTHESIOLOGY 2020; 133:1173-83 林燕泉 译 何亮 审

氯胺酮药代动力学的文献、Meta 分析和种群分析的系统综述..... 66

Ketamine Pharmacokinetics: A Systematic Review of the Literature, Meta-analysis, and Population Analysis. ANESTHESIOLOGY 2020; 133:1192-213 方婧涵 译 李姝 审 罗爱林 点评

点评 氯胺酮：从致命毒品“K 粉”，到抗抑郁“神药”，安全有效的剂量至关重要

口服型右美托咪定药代动力学及药效学研究..... 68

A Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Study of Oral Dexmedetomidine. ANESTHESIOLOGY 2020; 133:1223-33 姜泽 译 菅敏钰 审

口服右美托咪定可使人类非快速动眼 2 期睡眠时间延长..... 69

Oral Dexmedetomidine Promotes Non-rapid Eye Movement Stage 2 Sleep in Humans. ANESTHESIOLOGY 2020; 133:1234-43 杨宛凝 译 菅敏钰 审

儿童动脉插管监测的主要短期并发症..... 70

Major Short-term Complications of Arterial Cannulation for Monitoring in Children. ANESTHESIOLOGY 2021; 134:26-34 高丹阳 译 王晓宁 审

模拟 γ -氨基丁酸 A 型受体激动剂 ABP700 兴奋对麻醉监测深度的影响..... 71

Modeling the Effect of Excitation on Depth of Anesthesia Monitoring in γ -Aminobutyric Acid Type A Receptor Agonist ABP-700. ANESTHESIOLOGY 2021; 134:35-51 曹颖 译 刘鹏飞 审

氨甲环酸在心脏手术中的暴露 - 反应关系—基于模型的 Meta 分析..... 72

Exposure-Response Relationship of Tranexamic Acid in Cardiac Surgery: A Model-based Meta-analysis. ANESTHESIOLOGY 2021; 134:165-78 蒋杰 译 赵以林 审

读者工具箱 - 了解研究方法

危重症医学及围手术期医学中生物标志物的评估 - 一个临床医生对传统统计方法和机器学习算法的概述..... 73

Evaluation of Biomarkers in Critical Care and Perioperative Medicine: A Clinician's Overview of Traditional Statistical Methods and Machine Learning Algorithms. ANESTHESIOLOGY 2021; 134:15-25 高丹阳 译 王晓宁 审

ANESTHESIOLOGY

术前对衰弱状态及认知障碍进行简短的筛查可预测脊柱术后谵妄的发生

Brief Preoperative Screening for Frailty and Cognitive Impairment Predicts Delirium after Spine Surgery

Maria J. Susano, Rachel H. Grasfield, Matthew Friese, Bernard Rosner, Gregory Crosby, Angela M. Bader, James D. Kang, Timothy R. Smith, Yi Lu, Michael W. Groff, John H. Chi, Francine Grodstein, Deborah J. Culley

翻译：关昱 复旦大学附属中山医院麻醉科；审校：方芳 复旦大学附属中山医院麻醉科

编辑视角

关于本话题的已知内容

- 术后谵妄是老年手术患者中常见的并发症。
- 衰弱和认知障碍与术后谵妄有关，但对此很少进行术前评估，原因可能是筛选会造成时间负担。

本文提出的新观点

- 术前使用短暂 FRAIL 量表（测验疲劳、抵抗力、移动能力、疾病和体重下降）和认知筛查（动物词语流畅性测试）对老年择期脊柱手术患者进行评估，以确定术后谵妄的高风险患者。

摘要

背景：

衰弱状态和认知障碍与术后谵妄有关，但是往往未能在术前进行评估。本研究旨在验证术前筛查患者的衰弱状态或认知障碍可明确术后谵妄的风险这一假设（主要结局）。

方法：

在这项前瞻性队列研究中，作者对 229 例年龄 ≥ 70 岁的接受择期脊柱手术的患者进行衰弱状态和认知的筛查。在术前评估时进行衰弱筛查（5 项 FRAIL 量表 [测验疲劳、抵抗力、移动能力、疾病和体重下降]）和认知筛查（Mini-Cog、动物词语流畅性）。收集人口学数据、围手术期变量及术后结局。本研究的主要结局是谵妄、使用意识错乱评估法或全面评估病史，前者自术后第 1 天 - 术后第 3 天每日进行评估，如果患者提前出院，

则随访至患者出院为止。次要结局为其他所有原因引起的并发症、出院后未能归家和住院时长。

结果：

该队列年龄 75 岁（73 岁 - 79 岁），219 例中 124 例（57%）为男性。许多患者衰弱前期（218 例中 117 例；54%）、衰弱（218 例中 53 例；24%）和认知受损（219 例中 50 例 - 82 例，23% - 37%）阳性。55 例患者（25%）在术后发展为谵妄。在多变量分析中，FRAIL 量表中的衰弱（评分为 3 分 - 5 分 [比值比, 6.6; 95% 置信区间 [confidence intervals, CI], 1.96-21.9; $P=0.002$]）与强健（评分为 0 分）相比，较低的（每缺少 1 个动物词语减 1 分）动物词语流畅评分（比值比, 1.08; 95% CI, 1.01-1.51; $P=0.036$ ），以及非微创手术与否（比值比, 2.69; 95% CI, 1.31-5.50; $P=0.007$ ），与术后谵妄的发生有关。

结论：

术前应用 FRAIL 量表及动物词语流畅度测试对择期脊柱手术的老年患者进行衰弱及认知受损筛查，可以识别出发生术后谵妄的高风险患者。

(ANESTHESIOLOGY 2020; 133:1184-91)

术后谵妄是一种常见的并发症，影响 20%-80% 的老年手术患者^[1]。因此，指南建议老年手术患者在术前针对与术后谵妄及与不良手术预后相关的老年病进行筛查^[2-3]。其中最主要的是衰弱状态、老年综合征（通常描述为各项功能储备损伤的总和）和认知障碍。约 10%-40% 的老年社区居民处于衰弱前期或衰弱状态，与认知障碍或显性痴呆的比例类似^[4]。同样，这两种情

况在老年手术患者中都很常见，并且增加了术后谵妄、其他院内并发症、住院时间延长、出院后无法回家、再次入院以及死亡的风险^[5-10]。尽管如此，术前筛查衰弱或认知障碍亦未被作为一个术前必须进行的程序。

筛查缺失的原因很多，其中一个原因是筛查过程对外科手术来说过于繁重和耗时^[8,11-13]。就术前认知筛查而言，这种担忧已经在某种程度上得到了解决。包括我们在内的数个团队的工作表明，诸如 Mini-Cog 和动物词语流畅性一类的简要工具可以识别出存在手术预后不良高风险的患者^[10,11,14,15]。同样地，目前有许多已验证的工具可用于评估衰弱，但对于哪一种工具最适用于术前仍无定论。到目前为止，衰弱与不良手术结局之间关联性的研究主要采用如衰弱指数或衰弱表型等工具。这些工具耗时耗力，因此不太可能应用于术前。鉴于衰弱的普遍性及其与不良手术结局的关系，术前对衰弱进行评估仍是一项重要的临床项目。

有鉴于此，我们假设使用简易的工具筛查衰弱或认知可以识别出术后谵妄和其它并发症的高风险患者。因此，我们设计了一项前瞻性研究，纳入计划进行择期脊柱手术的老年患者，在术前使用 FRAIL 量表（包括疲劳、抵抗力、活动能力、疾病和体重下降这五项内容的问卷，可以预测健康状态的恶化或者死亡）筛查衰弱，使用 Mini-Cog 和动物词语流畅性测验筛查认知（这两项方法已被我们和其他研究者证明可以对术后谵妄和其他不良风险的老年外科患者进行分层^[8,10,11,15-17]）。我们的次要终点是探索包括衰弱和认知能力等围手术期变量与住院期间并发症、出院后转至其他治疗机构以及住院时长之间的关联。

材料与方法

人类研究委员会 / 机构审查委员会批准了该前瞻性观察性队列研究 (No.2016P000012)，该研究也已在 ClinicalTrials.gov (NCT02922634) 中进行了注册。本研究是对数据的主要分析。研究人员招募了年龄≥70岁，于2017年4月17日-2018年10月9日期间在布莱根妇女医院（马萨诸塞州，波士顿）进行择期脊柱手术并预计在手术后入院的患者。我们选择这一患者群体是因为脊柱手术是老年人第三大常见的外科手术^[18]，并且我们既往的研究表明，该手术人群中近20%的患者在术后出现谵妄^[19]。这类手术相对具有同质性，并通过术式的侵入性进行分组。通过查阅电子病例中的术

前评估时间来确定合适的患者。排除标准包括门诊手术、既往明确的中风或脑部肿瘤、未矫正的视力或听力障碍（看不到图片或不能阅读或不能听说明）、优势手功能障碍（绘画能力受限）、和 / 或无法讲话、阅读或理解英语。

我们计划前瞻性地纳入 229 例患者。样本量的计算基于在 $P=0.05$ 水平上有 85% 的效能可以检测有 / 无认知或衰弱筛查阳性结果与患者术后谵妄（主要结局）之间存在 50% 差异，同时假设术后谵妄的基线发生率为 15%，随访损失约为 10%。在获得书面知情同意后，患者在术前评估日（手术前不超过 4 周），于布莱根妇女医院韦纳中心（马萨诸塞州，波士顿）进行 FRAIL 测试以筛查衰弱，Mini-Cog 和动物词语流畅性来评估认知表现^[9,10]。FRAIL 量表^[8,16]是一个简单的 5 分筛查，包括测定疲劳、力量（登一段楼梯）、行走能力（行走一个街区）、疾病（超过五个疾病诊断）和体重下降（超过 5%）。每个部分的阳性结果都将得到 1 分，最高分值 5 分。分数越高表明衰弱程度越高，根据其他研究的描述，我们将得分≥3 分定义为“衰弱”，1 分-2 分定义为“衰弱前期”。我们选用 Mini-Cog 和动物词语流畅性测验检测认知，是由于其具有简短性，既往在老年手术人群中使用过，并被证明与术后谵妄的发生存在相关性^[9-11,15]。Mini-Cog 是一种简单且有效的认知筛查工具，包括一个三项回忆部分和按 5 分制评分的时钟绘制部分，得分≤2 分认为是可能的认知障碍。动物词语流畅性是一种简易的认知筛查工具，要求受试者在 60 秒内说出尽可能多的动物名字，既往证明得分≤16 分与术后谵妄存在相关性^[11,20]。在初步分析中，对 Mini-Cog 和动物词语流畅性得分进行线性分析。我们根据已经建立的四级评分系统对手术的复杂性和侵入性进行分类：椎间盘显微切除术为 1 级；腰椎椎板切除术、颈椎前路手术或微创融合术为 2 级；腰椎融合术、外伤或颈椎后路融合术为 3 级；肿瘤、感染、畸形或颈椎前路和后路联合手术为 4 级^[21]。在分析中，由于 1 组和 4 组的患者数量较少，我们将 1 级和 2 级（较不复杂）和 3 级和 4 级（较复杂）成组进行分析。其他人口学及医学信息如年龄、性别、身体质量指数、最高教育水平、美国麻醉师学会（American Society of Anesthesiologists, ASA）分级、代谢当量、用药的总量、术前阿片类药物的使用、饮酒、既往抑郁病史及合并精神疾病史将从医疗记录中获取。

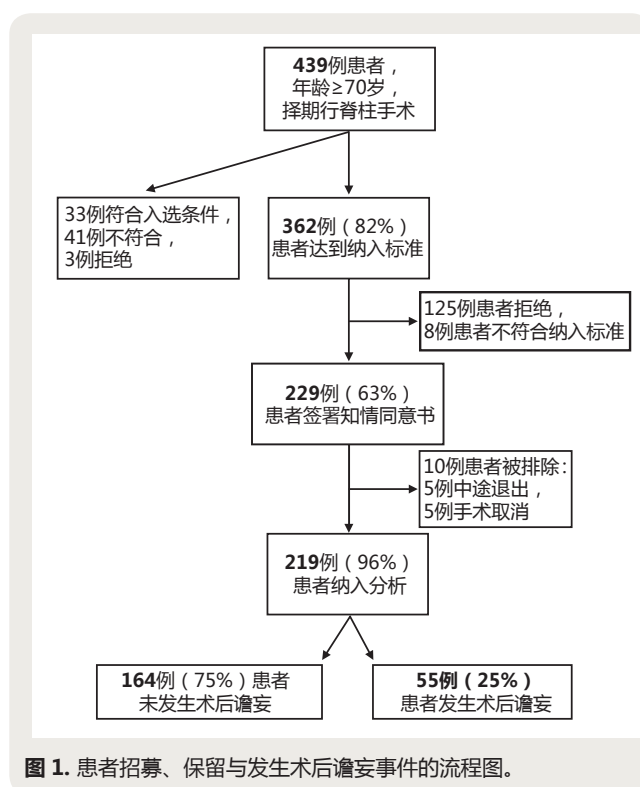
本研究的主要结局为术后谵妄的发病率。术后谵妄

的确诊通过两种方式：使用已发布的标准并通过直接的方式审查病史，使用混淆评估方法进行独立评估^[10,22,23]。术后第1天-3天或直至患者出院由对患者病史信息盲态的研究者对患者每日进行一次的意识模糊评估。我们同时使用这两种方法因为它们可以互补。谵妄的病情通常会有反复，因此，如果在谵妄好转的期间使用意识模糊评估则可能会错过诊断。相反地，翻阅病史可以了解一整天的事件，但是有可能错过术后最为常见的低反应性谵妄^[1]。次要终点包括住院期间的心肺事件（心肌梗死、充血性心力衰竭、心脏骤停、新发心律失常、肺栓塞、再插管和深静脉血栓）、感染（伤口感染、肺炎、脓毒症和尿路感染）、肾性（急性肾衰）或脑血管（中风和一过性脑缺血时间）的并发症，出院后未能归家及住院时间延长。

研究数据通过 Partners Healthcare（马萨诸色州萨默维尔）的研究电子数据采集系统进行管理^[24]。

数据分析

数据的分析使用多种方法，进行双侧检验。我们首先评估数据的正态性和异常值，无需采取任何措施。我们进行了缺失数据分析（结果和表格中报告的数值），并进行了完整的案例分析。对于单变量分析，我们对非正态分布的数据采用 Mann-Whitney U 检验（数据报告为中位数 [第 25 和第 75 百分位数]），对正态分布的连续变量采用独立样本 t 检验（数据报告为均值 ± SD），对于分类变量采用卡方检验（数据报告为计数 [%]），由此比较术后谵妄组与非术后谵妄组的差异。对于多变量分析，单变量分析中 $P \leq 0.1$ 的所有协变量（身体质量指数、ASA 分级、任务代谢当量、药物总数、术前阿片类药物的使用、动物词语流畅性测试得分以及 FRAIL 量表得分、手术过程的侵入性）输入逐步后向型 logistic 逻辑回归模型以预测主要结局：术后谵妄发生率。将年龄作为连续变量和 Mini-Cog 评分纳入多变量模型。选择这些变量是为了解释可能的混淆，且没有变量作为影响因素来分析。采用 Hosmer-Lemeshow 拟合优度检验评价 Logistic 多变量模型的拟合效果。利用方差膨胀因子和相关矩阵对模型中包含的变量进行多元线性检验。我们对术后谵妄以外的并发症、出院未归家以及住院时间（次要终点）进行了相同的单变量统计分析，并酌情使用 Spearman 秩次相关检验和 Kruskal-Wallis 秩和检验。我们使用 Spearman 秩次相关检验进行事后分析，以调查 FRAIL 量表得分与 ASA 分级（均为有序变量）之间的关联性。敏感性模型为事后分析，我们根据理论



（进一步包括饮酒、抑郁和精神疾病史）将可能的混杂因素与相关的预筛选预测因素强制纳入模型。显著性阈值设定为 $P < 0.05$ 。所有分析均采用统计软件 IBM SPSS Statistics for Macintosh, 版本 25.0(美国 IBM 公司)进行。

结果

在研究期间，Weiner 中心评估了 439 例年龄在 70 岁或 70 岁以上且计划接受择期脊柱手术的患者（图 1）。其中，33 例未符合纳入标准，41 例因研究人员忙于另一项研究的入组而未能进入本研究，3 例在前台拒绝。其余 362 例患者中，125 例拒绝，8 例未符合纳入标准。229 例签署知情同意的患者中，5 例在研究期间要求退出，5 例未进行手术。其余来自 219 例患者的数据被纳入本研究分析。

如表 1 所示，在 219 例患者中，有 2 例（0.9%）患者体重数据缺失，7 例（3.2%）受教育程度最高，10 例（4.6%）代谢当量数据缺失，26 例（11.9%）饮酒数据缺失，1 例（0.5%）FRAIL 量表数据缺失，1 例（0.5%）缺少住院时间数据以及 1 例（0.5%）缺少出院地点数据。

本研究队列的中位年龄为 75 岁，57%（ $N=124/219$ ）为男性（表 1），24%（ $N=53/219$ ）根据得分判定为衰弱。根据 Mini-Cog 和动物词语流畅性得分，分别有 23%

(N=50/219) 和 37% (N=82/219) 可能存在认知障碍。术后谵妄发生率为 25% (N=50/219), 其中 32/219 (58%) 仅通过查阅病史诊断, 2/219 (4%) 仅通过意识模糊评估诊断, 21/219 (38%) 通过查询病史和意识模糊评估发现。在单变量分析中, 身体质量指数越高、ASA 等级 ≥ 3 级、代谢当量 ≤ 4 、药物的使用量越多、阿片类药物的长期使用、动物词语流畅性测试中的动物词语越少、衰弱及更加具侵入性的术式与术后谵妄的发生有关 (表 2)。

在多变量模型中, 衰弱 (FRAIL 得分大于等于 3 分) (比值比, 6.6, 95% CI, 1.96-21.9; $P=0.002$) 是术后谵妄的强独立预测指标, 而衰弱前期 (FRAIL 得分 1 分或 2 分) 则不同 (比值比, 1.95; 95% CI, 0.60-6.3; $P=0.266$)。在动物词语流畅性测试中说出较少的动物词语与术后谵妄的几率增加相关 (比值比, 1.08; 95% CI, 1.01-1.51; 每少一种动物词语减少一分, $P=0.036$)。相反, Mini-Cog 评分较低与术后谵妄风险增加无关。最后, 更具侵入性的术式与术后谵妄风险的增加相关 (比值比, 2.69; 95% CI, 1.31-5.50; $P=0.007$) (表 3)。

除术后谵妄的其他住院相关并发症 (N=219) 在 68 例 (31%) 患者中出现, 在单因素分析中, 更高的身体质量指数、ASA 等级 ≥ 3 级、代谢当量 <4 、服药总数、阿片类药物的长期使用、酗酒、动物词语流畅性得分、衰弱以及更具侵入性的外科术式均与其他在院相关并发症相关。(补充数字性内容, 表 1, <http://links.lww.com/ALN/C469>)

77 例 (36%) 从家中入院 (N=215) 的患者出院到家庭以外的地点 (继续治疗)。单因素分析显示, 更高龄、女性、ASA 等级 ≥ 3 级、代谢当量 <4 、服药总数、精神病史、动物词语流畅性得分、FRAIL 得分 ≥ 3 分以及更具侵入性的术式与出院后不符合回家标准有关。(补充数字性内容, 表 2, <http://links.lww.com/ALN/C470>)

单因素分析显示, 与术后住院时间延长相关的变量包括: 更高的身体质量指数、ASA 分级、代谢当量 <4 、服药总数、阿片类药物的长期使用、抑郁、FRAIL 得分以及更具侵入性的术式。(补充数字性内容, 表 3, <http://links.lww.com/ALN/C471>)

无住院期间或 30 天内死亡记录。

在事后分析中, ASA 分级与 FRAIL 量表得分呈弱相关 ($r_s=0.179$; $P=0.008$)。由理论上重要的混杂因素组成的敏感性模型对动物词语流利度测试 (比值比,

表 1 基线特征

	总数 = 219
年龄, 中位数 [第 25 和第 75 百分位]	75[73, 79]
性别, n (%)	
男性	124 (57)
女性	95 (43)
身体质量指数, (BMI, Body mass index), kg/m ² , 中位数 [第 25 和第 75 百分位]*	28[25, 32]
大学及更高学历, n (%) †	144 (66)
ASA 身体状况 ≥ 3 , n (%)	149 (68)
任务代谢当量 <4 , n (%) ‡	70 (32)
服药总数, 中位数 [第 25, 第 75 百分位]	8[5, 11]
阿片类长期用药, n (%)	55 (25)
饮酒, n (%) §	125 (57)
抑郁, n (%)	39 (18)
精神疾病史, n (%)	22 (10)
Mini-Cog 得分, 中位数 [第 25, 第 75 百分位]	4[3, 5]
动物命名流畅性, 均值 \pm SD	18 \pm 6
FRAIL 得分, 值 (%)	
0 分 (强健)	48 (22)
1 分和 2 分 (衰弱前期)	117 (54)
3 分和 5 分 (衰弱)	53 (24)
手术侵入性 #, n (%)	
级别 1+2	111 (51)
级别 3+4	108 (49)

*N=217。†N=212。‡N=209。§N=193。|| N=218。# 第 1 级和第 2 级: 显微切除术、腰椎椎板切除术或颈椎前路手术与微创融合; 第 3 级和第 4 级: 腰椎融合、外伤或颈椎后路融合手术、肿瘤、感染、畸形或颈椎前路和后路联合手术程序。
ASA, 美国麻醉医师协会。

1.08%; 95% CI, 1.002-1.15; $P=0.043$), 衰弱 (FRAIL 量表评分 ≥ 3 分 [比值比, 7.1; 95% CI, 1.84-27.2; $P=0.004$]) 和更具侵入性的术式 (比值比, 3.05; 95% CI, 1.42-6.54; $P=0.004$) 之间的显著关联性产生了一致的结果。

讨论

本研究表明, 在接受择期脊柱手术的老年患者中, 衰弱是普遍存在的。认知障碍及外科手术的创伤大小和衰弱均与术后谵妄相关。与既往大部分的研究不同, 我们使用了简洁的筛查工具 FRAIL 量表而非繁琐的一组量表, 结果显示, 它足以在术前识别出具有发生术后不良事件高风险的患者。这在术前是至关重要的, 因为术前的时间有限并且老年科专家可能无法抽出时间对患者进行调整。同时, 我们还筛查了患者的认知障碍, 认知障碍不仅是衰弱患者的特点并且是发生术后谵妄的独立危险因素^[3]。与以往研究相同, 我们证明了老年外科人群的认

表 2. 与术后谵妄的单变量关联

N=219	术后谵妄		P 值
	否 =164 (75%)	是 =55 (25%)	
年龄, 岁, 中位数 [第 25 和 75 百分位]	75[73, 79]	77[72, 80]	0.508*
性别, n (%)	108 (67)	36 (72)	0.720†
男性	94 (57)	30 (55)	
女性	70 (43)	25 (46)	
身体质量指数, kg/m ² , 中位数 [第 25 和 75 百分位] ††	28[25, 32]	30[26, 34]	0.025*
大学及更高学历, n (%) #	108 (67)	36 (72)	0.480†
ASA 分级 ≥ 3, n (%)	105 (64)	44 (80)	0.028†
任务代谢当量 < 4, n (%) **	45 (29)	25 (49)	0.007†
服药总数, 中位数 [第 25 和第 75 百分位]	8[5, 10]	9[7, 12]	0.002*
阿片类长期用药, n (%)	34 (21)	21 (38)	0.010†
酗酒, n (%) ††	98 (68)	27 (55)	0.101†
抑郁, n (%)	26 (16)	13 (24)	0.192†
精神疾病史, n (%)	14 (9)	8 (15)	0.200†
Mini-Cog 得分, 中位数 [第 25 和第 75 百分位]	4[3, 5]	4[2, 5]	0.333*
动物命名流畅性, 均值 ±SD	19±5	17±5	0.005†
FRAIL 得分, n (%) ††			< 0.001†
0 分 (强健)	43 (26)	5 (9)	
1 分和 2 分 (衰弱前期)	92 (56)	25 (46)	
3 分和 5 分 (衰弱)	29 (18)	24 (44)	
手术侵入性 §, n (%)			0.002†
级别 1+2	93 (57)	18 (33)	
级别 3+4	71 (44)	37 (67)	

*Mann-Whitney U 检验。†卡方检验。‡独立样本 t 检验。§第 1 级和第 2 级：显微切除术、腰椎板切除术或颈椎前路手术与微创融合；第 3 级和第 4 级：腰椎融合、外伤或颈椎后路融合手术、肿瘤、感染、畸形或颈椎前路和后路联合手术程序。|| N=217。#N=212。**N=209。††N=193。‡‡N=218。ASA, 美国麻醉医师协会。

知障碍的患病率较高, 并且认知不良与术后谵妄的高发病率相关。因此, 虽然衰弱和认知障碍两者在老年择期手术患者中都 very 常见, 且可以更好地预测术后认知和医疗并发症的发生, 但衰弱似乎是两者中更具风险的因素。

衰弱是一种与年龄相关的综合征, 表现为多器官储备和恢复能力的丧失以及更易受应激影响。衰弱在社区中很常见, 患病率在 10%-65% 之间, 取决于年龄以及评估工具, 并且大于 40% 的群体处于衰弱前期^[4,8,24]。衰弱在老年择期手术人群中也较为常见; 使用综合衰弱评估, 38%-54% ≥ 70 岁的人评定为衰弱前期, 35%-41% 被评定为衰弱^[7]。然而, 几乎所有涉及外科患者的衰弱研究中都使用了更耗时且更详细的评估工具, 由于时间的限制, 这些评估工具并且不太可能在临床实践中被广泛使用。少数研究虽然使用简易评估的工具但是均为回顾性研究和 / 或涉及紧急或突发手术^[8]。目前对于评估衰弱的工具并没有达成共识, 并且衰弱的患病率随

使用的标准或工具的不同而有所不同。我们选择 FRAIL 量表是因为其简短且不需要测量 (如步行速度和握力), 亦不需要受过医学培训的人员。该量表特异性高但敏感性低, 可能低估衰弱的患病率。尽管如此, 在本研究中该工具表现良好, 在手术人群中评定为衰弱的百分比与其他使用更繁复工具的评估结果相似, 并且该简要衰弱筛查证实了这种老年综合征与术后谵妄及全因并发症的关联。因此, FRAIL 量表似乎非常适用于在高人流量的环境中应用, 如术前评估门诊。虽然 ASA 分级与 FRAIL 量表得分直接存在一定的相关性 (在我们的事后分析中表明, 这种相关性较弱, 但具有统计学意义), 然而 ASA 分级并不能预测围术期风险, 但当与手术类型和衰弱评分等其他恶化健康的因素一起使用时, 它有助于预测围术期风险^[25,26]。FRAIL 评分在测定疲劳、力量、活动能力、疾病和体重减轻时较为客观。相比之下, ASA 分级是对患者术前身体状况的主观评估, 衡量患者的医疗状况及并发症。

表 3. 多变量分析中与术后谵妄相关的变量

	术后谵妄	
	OR (95% CI)	P 值
身体质量指数	1.06 (0.996,1.14)	0.067
动物命名流畅性	1.08* (1.01,1.51)	0.036
得分 3 分 -5 分 (衰弱) 与 0 分 (强健) 对比	6.6 (1.96,21.9)	0.002
得分 1 分 -2 分 (衰弱前期) 与 0 分 (强健) 对比	1.95 (0.60,6.32)	0.266
手术侵入性	2.69 (1.31,5.50)	0.007

Hosmer-Lemeshow 拟合优度检验, $P=0.234$ 。在逻辑模型中输入的变量: 年龄、体重指数, ASA 分级, 任务代谢当量, 服药总数与术前阿片类药物的使用, Mini-Cog 得分, 动物言语流畅性评分, FRAIL 问卷得分及手术过程的侵入性。
* 比值比随每个动物词语减少而减少

衰弱患者通常合并认知受损, 不良的认知是术后谵妄和其他不良手术结局的危险因素。因此, 我们分别对患者进行基线认知状态筛查。我们使用 Mini-Cog 和动物词语流畅性测试, 因为这两种工具使用便捷, 并且已经被证明可以预测老年外科患者术后谵妄的风险^[10,11]。本研究的结果与在各种择期外科手术的老年患者中的研究结果具有可比性, 大多数研究结果表明, 15%-63% 的患者术前存在认知受损。本研究中使用 Mini-Cog 评定为 23% 和使用动物词语流畅性评定为 37% 的可疑认知障碍的发病率与其他研究结果一致。同样地, 我们的数据显示, 术前不良认知与术后谵妄的高发病率相关, 这种相关性在以往的研究中是通过不同的测试和手术群体确定的^[11,15]。然而, 与我们既往的研究和其他人员的研究相反, 使用动物词语流畅性诊断的认知障碍与术后谵妄相关, 而与 Mini-Cog 结果不相关^[10]。造成这种差异的原因尚不清楚, 但可能与多种因素有关。动物词语流畅性是在一个不限分数的量表上评分的, 而 Mini-Cog 是在一个 5 分量表上进行评分的, 这可能会降低后者检测差异的统计效能; 或者可能由于动物词语流畅性具有较高的敏感性和较低的特异性, 表现为较 Mini-Cog (23%) 检测出更高的认知障碍发病率 (37%)。

本研究具有许多不足之处。这是一项针对老年脊柱外科患者的单中心研究, 因此有必要将这些结果推广到其他老年外科患者中。此外, 近 35% 的符合研究标准的患者拒绝参与, 无法得知这些患者参与研究后结果是否有不同 (即选择偏倚)。我们的数据也可能低估了此类手术后发生术后谵妄的风险, 因为本研究中超过 65% 的受试者接受过大学及更高等的教育, 存在相关性的原因是受教育程度与较低认知障碍风险相关, 进而与较低的谵妄风险有关。同样, 由于我们在术后前 3 天内每

天只进行一次意识模糊评估, 我们可能会错过发生术后谵妄的病例。然而, 我们使用了病史回顾来补充意识模糊评估, 可以反映一日内谵妄的消长过程。这项研究中还存在其他潜在的偏倚来源, 例如访谈者偏倚或因暴露和 / 或结果的错误分类而产生的偏倚, 我们发现后并进行了修正: 我们使用标准化的数据收集方案; 在研究登记前, 对研究者进行了 Mini-Cog 和意识模糊评估的评分培训; Mini-Cog 的时钟绘制测试由另一位盲态研究者进行评分, 如果评分不一致则由第三位盲态研究者进行评分; 由独立研究者检查术后谵妄的意识模糊评估和病史回顾。我们进行了多变量回归分析以解释可能的混杂因素, 但不能排除其他未知变量的作用。

总之, 根据美国外科学会和美国老年医学会指南的建议, 我们发现, 使用简易筛查工具进行衰弱或认知障碍的筛查得到阳性结果的老年患者, 术后谵妄的风险及全因发病率增加。

资助

Research Support

Supported by grant Nos. AG048522 and AG055833 from the National Institutes of Health (Bethesda, Maryland; to Dr. Culley) and the Department of Anesthesiology, Perioperative, and Pain Medicine, Brigham and Women's Hospital (Boston, Massachusetts).

利益冲突

competing Interests

Dr. Culley is the Director of the American Board of Anesthesiology, a member of the American Board of Medical Specialties Committee on Continuous Certification, an Accreditation Council for Graduate Medical Education-Resident Review Committee ex-officio member, Executive Editor of Anesthesiology, an American Society of Anesthesiologists committee member, and reports receiving grant funding from National Institute on Aging and National Institute of General Medical Sciences (Bethesda, Maryland). Dr. Friese reports financial support for this work from Foundation for Anesthesia Education and Research; Dr. Crosby reports an ongoing financial relationship with International Anesthesia Research Society outside the submitted work; Dr. Groff reports current financial relationships with Depuy Spine (Raynham, Massachusetts), Biomet Spine (Parsippany-Troy Hills, New Jersey), and Nuvasive Spine (San Diego, California) outside the submitted work; and Dr. Chi reports a current financial relationship with Stryker Spine (Kalamazoo, Michigan) outside the submitted work. The other authors

declare no competing interests.

通信地址

Correspondence

Address correspondence to Dr. Culley: Department of Anesthesiology, Perioperative and Pain Medicine, Brigham & Women's Hospital, 75 Francis Street, Boston, Massachusetts 02115. dculley@bwh.harvard.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

- Inouye SK: Delirium in older persons. *N Engl J Med* 2006; 354:1157–65
- Chow WB, Rosenthal RA, Merkow RP, Ko CY, NF; American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program; American Geriatrics Society: Optimal preoperative assessment of the geriatric surgical patient: A best practices guideline from the American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program and the American Geriatrics Society. *J Am Coll Surg* 2012; 215:453–66
- Aldecoa C, Bettelli G, Bilotta F, Sanders RD, Audisio R, Borozdina A, Cherubini A, Jones C, Kehlet H, MacLulich A, Radtke F, Riese F, Slooter AJ, Veyckemans F, Kramer S, Neuner B, Weiss B, Spies CD: European Society of Anaesthesiology evidence-based and consensus-based guideline on postoperative delirium. *Eur J Anaesthesiol* 2017; 34:192–214
- Woo J, Yu R, Wong M, Yeung F, Wong M, Lum C: Frailty screening in the community using the FRAIL scale. *J Am Med Dir Assoc* 2015; 16:412–9
- Gleason LJ, Schmitt EM, Kosar CM, Tabloski P, Saczynski JS, Robinson T, Cooper Z, Rogers SO Jr, Jones RN, Marcantonio ER, Inouye SK: Effect of delirium and other major complications on outcomes after elective surgery in older adults. *JAMA Surg* 2015; 150:1134–40
- Makhani SS, Kim FY, Liu Y, Ye Z, Li JL, Revenig LM, Vaughan CP, Johnson TM II, Garcia PS, Ogan K, Master VA: Cognitive impairment and overall survival in frail surgical patients. *J Am Coll Surg* 2017; 225:590–600.e1
- Cooper Z, Rogers SO Jr, Ngo L, Guess J, Schmitt E, Jones RN, Ayres DK, Walston JD, Gill TM, Gleason LJ, Inouye SK, Marcantonio ER: Comparison of frailty measures as predictors of outcomes after orthopedic surgery. *J Am Geriatr Soc* 2016; 64:2464–71
- Gleason LJ, Benton EA, Alvarez-Nebreda ML, Weaver MJ, Harris MB, Javedan H: FRAIL questionnaire screening tool and short-term outcomes in geriatric fracture patients. *J Am Med Dir Assoc* 2017; 18:1082–6
- Culley DJ, Flaherty D, Reddy S, Fahey MC, Rudolph J, Huang CC, Liu X, Xie Z, Bader AM, Hyman BT, Blacker D, Crosby G: Preoperative cognitive stratification of older elective surgical patients: A cross-sectional study. *Anesth Analg* 2016; 123:186–92
- Culley DJ, Flaherty D, Fahey MC, Rudolph JL, Javedan H, Huang CC, Wright J, Bader AM, Hyman BT, Blacker D, Crosby G: Poor performance on a preoperative cognitive screening test predicts postoperative complications in older orthopedic surgical patients. *Anesthesiology* 2017; 127:765–74
- Long LS, Wolpaw JT, Leung JM: Sensitivity and specificity of the animal fluency test for predicting postoperative delirium. *Can J Anaesth* 2015; 62:603–8
- Flexman AM, Charest-Morin R, Stobart L, Street J, Ryerson CJ: Frailty and postoperative outcomes in patients undergoing surgery for degenerative spine disease. *Spine J* 2016; 16:1315–23
- Shoultz TH, Moore M, Reed MJ, Kaplan SJ, Bentov I, Hough C, Taitsman LA, Mitchell SH, So GE, Arbabi S, Phelan H, Pham T: Trauma providers' perceptions of frailty assessment: A mixed-methods analysis of knowledge, attitudes, and beliefs. *South Med J* 2019; 112:159–63
- Robinson TN, Wu DS, Pointer LF, Dunn CL, Moss M: Preoperative cognitive dysfunction is related to adverse postoperative outcomes in the elderly. *J Am Coll Surg* 2012; 215:12–7; discussion 17–8
- Dworkin A, Lee DS, An AR, Goodlin SJ: A simple tool to predict development of delirium after elective surgery. *J Am Geriatr Soc* 2016; 64:e149–53
- Morley JE, Malmstrom TK, Miller DK: A simple frailty questionnaire (FRAIL) predicts outcomes in middle aged African Americans. *J Nutr Health Aging* 2012; 16:601–8
- Valdatta L, Perletti G, Maggiulli F, Tamborini F, Pellegatta I, Cherubino M: FRAIL scale as a predictor of complications and mortality in older patients undergoing reconstructive surgery for non-melanoma skin cancer. *Oncol Lett* 2019; 17:263–9
- Deiner S, Westlake B, Dutton RP: Patterns of surgical care and complications in elderly adults. *J Am Geriatr Soc* 2014; 62:829–35
- Susano MJ, Scheetz SD, Grasfield RH, Cheung D, Xu X, Kang JD, Smith TR, Lu Y, Groff MW, Chi JH, Crosby G, Culley DJ: Retrospective analysis of perioperative variables associated with postoperative delirium and other adverse outcomes in older patients after spine surgery. *J Neurosurg Anesthesiol* 2019; 31:385–91
- Fong TG, Hshieh TT, Wong B, Tommet D, Jones RN, Schmitt EM, Puelle MR, Saczynski JS, Marcantonio ER, Inouye SK: Neuropsychological profiles of an elderly cohort undergoing elective surgery and the relationship between cognitive performance and delirium. *J Am Geriatr Soc* 2015; 63:977–82
- Armaghani SJ, Lee DS, Bible JE, Archer KR, Shau DN, Kay H, Zhang C, McGirt MJ, Devin CJ: Preoperative opioid use and its association with perioperative opioid demand and postoperative opioid independence in patients undergoing spine surgery. *Spine (Phila Pa 1976)* 2014; 39:E1524–30
- Inouye SK, van Dyck CH, Alessi CA, Balkin S, Siegel AP, Horwitz RI: Clarifying confusion: The confusion assessment method. A new method for detection of delirium. *Ann Intern Med* 1990; 113:941–8
- Kuhn E, Du X, McGrath K, Coveney S, O' Regan N, Richardson S, Teodorczuk A, Allan L, Wilson D, Inouye SK, MacLulich AM, Meagher D, Brayne C, Timmons S, Davis D: Validation of a consensus method for identifying delirium from hospital records. *PLoS One* 2014; 9:e111823
- Aprahamian I, Cezar NOC, Izbicki R, Lin SM, Paulo DLV, Fattori A, Biella MM, Jacob Filho W, Yassuda MS: Screening for frailty with the FRAIL scale: A comparison with the phenotype criteria. *J Am Med Dir Assoc* 2017; 18:592–6
- Fitz-Henry J: The ASA classification and peri-operative risk. *Ann R Coll Surg Engl* 2011; 93:185–7
- Mayhew D, Mendonca V, Murthy BVS: A review of ASA physical status - historical perspectives and modern developments. *Anaesthesia* 2019; 74:373–9

点评

术前衰弱和认知功能障碍的简易筛查可预测术后谵妄

思永玉 昆明医科大学附属二院

术后谵妄是老年外科患者常见的并发症，发病率可达 20%-80%^[1]。指南均推荐进行术前筛查，以明确老年外科患者是否有与术后谵妄相关的风险因素。在这些因素中，衰弱和认知功能障碍是术后谵妄的高危因素。衰弱和认知功能障碍还可导致其他术后并发症，延长患者的住院时间，甚至增加死亡率^[2]。然而由于筛查量表复杂，筛查过程耗时耗力，这些风险因素的筛查并不能很好地执行。

Maria J. Susano 等^[3] 在一项前瞻性队列研究中，对 229 例年龄≥70 岁的择期脊柱手术患者进行衰弱和认知的简易筛查。衰弱筛查使用 FRAIL 评估，为简单的五点评估，包括疲倦感、抵抗力下降、移动能力减弱、易患病和体重减轻。每一项阳性结果计 1 分，最高分值为 5 分，分值对应衰弱程度，≥3 分定义为衰弱，1-2 分定义为衰弱前期。使用 Mini-Cog 和 Animal Verbal Fluency 进行认知筛查。另外根据手术的难易程度将手术的侵入程度分为 4 级，1 级为较小创伤，而 4 级为高创伤。主要终点指标为术后谵妄的发生，使用 Confusion Assessment Method（意识紊乱测试法）和病史回顾进行术后谵妄的判定。

根据 Mini-Cog 和 Animal Verbal Fluency 评分，分别有 23% 和 37% 的患者被判定为认知障碍。根据病史回顾，有 58% 的患者发生术后谵妄，根据 Confusion Assessment Method，有 4% 的患者发生术后谵妄，两种方式结合，有 38% 的患者发生术后谵妄。在单因素检验中，高 BMI、ASA 分级≥3 级、MET≤4、服用多种药物、长期使用阿片类药物、Animal Verbal Fluency 测试得分低和高侵入性的外科操作及衰弱均与术后谵妄相关。在多变量模型中，衰弱是术后谵妄的独立预测因素，但是衰弱前期并不是。在 Animal Verbal Fluency 测试中，得分低与术后谵妄相关，但在 Mini-Cog 中评分低与之无关。而高侵入性的外科操作是术后谵妄的危险因素。

FRAIL 工具简单易行，衰弱是很好的术后谵妄预测因素，值得在麻醉前评估中应用。有趣的是，高侵入性的外科操作是术后谵妄的危险因素，对于老年外科患者，麻醉医师应支持鼓励外科医师选择微创手术。

参考文献

1. Inouye SK: Delirium in older persons. *N Engl J Med* 2006; 354:1157-65
2. Culley DJ, Flaherty D, Fahey MC, et al. Poor performance on a preoperative cognitive screening test predicts postoperative complications in older orthopedic surgical patients. *Anesthesiology* 2017; 127:765-74.
3. Susano M J, Grasfield R H, Friese M, et al. Brief Preoperative Screening for Frailty and Cognitive Impairment Predicts Delirium after Spine Surgery[J]. *Anesthesiology*, 2020,133(6):1184-1191.

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

中高危非心脏手术中预防低血压的低血压预测指数： 一项探索性随机试验

Hypotension Prediction Index for Prevention of Hypotension during Moderate- to High-risk Noncardiac Surgery: A Pilot Randomized Trial

Kamal Maheshwari, Tetsuya Shimada, Dongsheng Yang, Sandeep Khanna, Jacek B. Cywinski, Samuel A. Ireffin, Sabry Ayad, Alparslan Turan, Kurt Ruetzler, Yuwei Qiu, ParthaSaha, Edward J. Mascha, Daniel I. Sessler

翻译：韩侨宇 北京大学人民医院麻醉科；审校：田雪 北京大学人民医院麻醉科

编辑视角

关于本话题的已知内容

- 低血压预测算法通常使用从动脉血压监测中得到的动脉波形特征，它们是否能减少低血压的持续时间和严重程度，特别是在非心脏手术中，目前尚不清楚。

本文提出的新观点

- 在 214 例行非心脏手术的患者中，105 例 (49%) 随机分配到治疗组采用一种低血压预测算法，术中低血压与对照组相比并无减少。较低的警报阈值能够提供充足的警示时间，同时更简单的治疗算法以强调警示后迅速处理可能有所帮助。

摘要

背景：

低血压预测指数是一种商用算法，它基于动脉波形特征来预测低血压（定义为平均动脉压低于 65 mmHg 至少持续 1 分钟）。因此，我们对低血压预测指数指导降低非心脏手术期间低血压持续时间和严重程度的主要假设进行了检验。

方法：

我们纳入了接受有创动脉压监测的中、高风险非心脏手术的成年人。将参与试验的患者随机分成两组，分别在有或没有指数指导的情况下进行血流动力学管理。当指数超过 85（范围从 0-100）时，患者的临床医生会收到警报和基于高级血流动力学参数的治疗方案推荐，

包括使用血管加压药、输注液体、使用强心药或观察。主要结局指标为低血压发生的总数，定义为时间加权平均动脉压低于 65 mmHg。次要结局指标为时间加权平均动脉压低于 60 mmHg 和 55 mmHg。

结果：

在纳入的 214 例患者中，有 105 例 (49%) 被随机分配到指数指导组进行指导治疗。指导组时间加权平均动脉压 < 65 mmHg 的中位数（上四分位数，下四分位数）为 0.14 (0.03, 0.37) mmHg，非指导组为 0.14 (0.03, 0.39) mmHg，两组中位数差 (95% 置信区间) 为 0 (-0.03-0.04)， $P=0.757$ 。因此，指数指导不能减少低于 65 mmHg 的低血压发生总数，也不能减少低于 60 mmHg 或 55 mmHg 的低血压发生总数。事后分析显示，当仅分析临床医生干预的事件时，结果显示指导与较低的低血压有关。

结论：

在这项探索性试验中，指数指导未能减少术中低血压的发生。一半警报之后未进行处理，可能是因为警报时间短、治疗方案复杂或者临床医生忽视了警报。未来我们计划使用更低的指数警报阈值和强调迅速处理的更简单的治疗算法。

(ANESTHESIOLOGY 2020;133:1214-22)

术中低血压在非心脏手术中很常见^[1]。大多数患者至少经历过一次平均动脉压 (mean arterial pressure, MAP) 降至 65 mmHg 以下，通常是在麻醉诱导后不久^[2,3]。术

中低血压与较差的术后结局（包括心肌梗死、急性肾损伤和死亡）相关^[4-7]。在最近的一项随机对照试验中，Futier 等人报道称，预防术中低血压可降低约 25% 术后器官功能障碍的风险^[8]。这表明低血压与器官损伤之间至少存在部分因果关系，因此可能需要干预。

据推测，降低术中低血压发生的频率、程度和持续时间将减少器官损伤。在手术期间，麻醉医生对血压趋势做出反应，并根据需要治疗低血压，这主要在低血压发生的时候。由于低血压很难预测，因此尽管临床医生尽了最大努力，预防所有术中低血压的发生仍然很困难。

EV1000 系统 (Edwards Lifesciences, 美国) 上的低血压预测指数算法使用动脉波形特征 (包括波形时间、振幅、面积、节段斜率和复杂性特征) 来预测低血压，低血压定义为 MAP 低于 65 mmHg 持续至少 1 分钟^[9]。指数值范围为 0-100，数值越大反映后续低血压发生的可能性越大。该系统还提供高级血流动力学信息，包括心输出量、动态动脉弹性、dP/dt 峰值 (收缩期斜率) 和每搏量——这可能有助于临床医生选择最佳治疗方案。据报道，该指数对提前 5 min 预测低血压的敏感度和特异度为 92%，提前 10 min 的敏感度和特异度为 89%，提前 15 min 的敏感度和特异度为 87%^[9]。该算法已获准在欧洲和美国销售。

我们的试验是一项评估治疗效果和患者间变异性的探索性随机试验。主要假设是，与常规管理相比，指数指导可以降低中至高风险非心脏手术患者术中时间加权 MAP 低于 65 mmHg 的低血压的发生。其次，我们检验了指数指导减少时间加权平均 MAP 低于 60 mmHg 和 55 mmHg 低血压发生的假设。

材料和方法

我们的试验是在两家克利夫兰临床医院 (克利夫兰, 俄亥俄州) 根据良好临床试验质量规范指南、赫尔辛基宣言的原则和相关法规要求进行的。该试验在 ClinicalTrials.gov 注册, 注册号为 NCT03610165; 主要研究者为 Kamal Mahehwari; 注册日期为 2018 年 8 月 1 日。克利夫兰临床机构审查委员会批准了这项试验, 我们与每位参与者都签署了知情同意书。结局研究部支持方案的制定、管理试验的进行、收集和管理数据、监督试验人员, 并进行统计分析。完整的方案已发表^[10], 如需协作也可通过 mahehk@ccf.org 咨询。

我们纳入了年龄 ≥ 45 岁、美国麻醉医师协会 (American

Society of Anesthesiologists, ASA) 分级为 III 级或 IV 级、接受了责任麻醉医生定义的中或高风险的非心脏手术、计划进行有创血压监测的成人患者。所有患者都进行了全身麻醉, 预计持续时间 > 2 小时, 并计划住院过夜。我们排除了紧急 / 急诊手术、已知存在重要的心内分流、中至重度瓣膜疾病、术中潮气量低于理想体重 8 ml/kg、目前持续性房颤、射血分数 < 35% 的充血性心力衰竭以及行神经外科手术的患者。

一名研究团队成员评估入组条件, 获取知情同意, 并纳入受试者。手术前不久, 根据患者的研究地点进行分层, 按 1:1 的比例将患者随机分为指数指导组 (非盲法) 和非指数指导组 (盲法)。使用 SAS/STAT 软件 (SAS Institute 公司, 美国) 中的 PLAN 程序生成随机化代码, 并通过基于网络的系统 (REDCap 安全网络应用程序; 范德比尔特大学, 纳什维尔, 田纳西州) 执行。因此, 分配对患者是隐藏的, 并且患者没有被告知他们的分组。

该算法需要一个“干净”的动脉波形。一名研究小组成员在每个病例开始时采用快速冲洗检测^[11]来确保波形是可接受的。检测包括启动冲洗装置, 在动脉血压系统中产生突然的高压, 随后为正弦波, 以帮助识别适当的动态反应。

指数的范围为 0-100, 显示在 EV1000 屏幕上。两组的所有警报声音都被静音。一名研究小组成员在整个过程中持续关注血流动力学监护仪, 当指数达到 85 或以上, 数字闪烁红色时, 提醒一名研究人员, 该研究人员随后根据治疗算法 (补充数字内容 1, <http://links.lww.com/ALN/C477>) 审查高级血流动力学变量, 并向临床医生推荐六种治疗方案中的一种: 包括补液加血管加压药、补液加强心药、补液、血管加压药、强心药和观察。根据方案, 临床医生可以自主接受或拒绝治疗。

主要结局是时间加权平均 MAP 低于 65 mmHg。我们还以 MAP 低于 65 mmHg 和分钟 MAP 低于 65 mmHg 的曲线下面积 (area under the curve, AUC) 来表示低血压的严重程度。次要结局为相同的测量, 但 MAP 低于 55 mmHg 和 60 mmHg 的阈值。

低于每个阈值的 AUC-MAP 采用梯形规则计算患者低于给定阈值的面积累积总和, 并以 mmHg·min 为单位进行测量。由 EV1000 系统每隔 20s 记录一次 MAP 值。特定面积的计算在 MAP 低于 65 mmHg 时开始, 当 MAP 高于 65 mmHg 时结束。通过将 AUC-MAP 除以第

一次和最后一次 MAP 测量之间的时间间隔，得出每例患者低于每个阈值的时间加权平均 MAP。因此，时间加权平均 MAP 代表麻醉持续时间内标准化的 AUC-MAP，单位为 mmHg，或阈值以下的平均（除以时间）mmHg。

术中探索指标包括红细胞输注量、术中晶体和胶体输注量、血管活性药（血管加压药、苯肾上腺素和去甲肾上腺素、强心药、肾上腺素和麻黄碱）给药频率和剂量、失血量和尿量。每隔 20s 记录一次高级血流动力学变量，包括心输出量、心脏指数、每搏量和每搏量变异，并直接从 EV1000 监护仪下载。

术后探索指标包括术后急性肾损伤、术后第 3 天的恢复质量^[12]、术后第 3 天的术后并发症调查^[13]、术后住院时间、30 天内再入院、以及严重的综合结局（有或无），定义为出院前发生以下三种并发症中的任何一种：包括住院死亡、住院卒中和非心脏手术后心肌损伤。非心脏手术后心肌损伤的定义是住院期间术后前三天内肌钙蛋白最高值（第四代肌钙蛋白 T） ≥ 0.03 ng/ml。

统计分析

比较两组基线变量的标准差（standardized differences, SD），即均值或比例的差异除以合并 SD。绝对标准差的变异大于 $1.96 \times \sqrt{\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2}} = 0.267$ 的变量被认为

是不平衡的，其中 $n_1=105$ 和 $n_2=108$ 为每组样本大小^[14]。我们计划在所有分析中对任何不平衡的基线变量进行调整。

由于变量不服从正态分布，因此采用 Wilcoxon 秩和检验评价指数指导组与非指数指导组对主要结局指标即术中时间加权 MAP 低于 65 mmHg 的治疗效果。随机分组采用两样本 t 检验或 Wilcoxon 秩和检验对次要连续指标和探索性连续指标进行比较。采用 χ^2 检验比较二组的二元结果。住院时间作为事件发生时间变量（存活出院的时间；对任何患者在最长住院时间进行死亡审查）采用 Kaplan-Meier 分析，并采用对数秩检验进行组间比较。

事后分析

我们测量了低血压事件发生的时间，定义为指数超过 85 和随后出现的低血压之间的持续时间（详细算法见图 1）。如果在 15 分钟内没有发生低血压（这可能是由于预测不佳、临床干预或手术操作不当所致），低血压发生的时间被认为是不确定的，并且该低血压发生（非患者）不纳入持续时间分析。

在指数指导组中，在排除指数超过 85 后未进行临床干预的时间段后，我们还重新计算了不同阈值（MAP < 55 mmHg、< 60 mmHg 和 < 65 mmHg）下 MAP 的时间加权平均值、AUC 和持续时间。具体来说，我

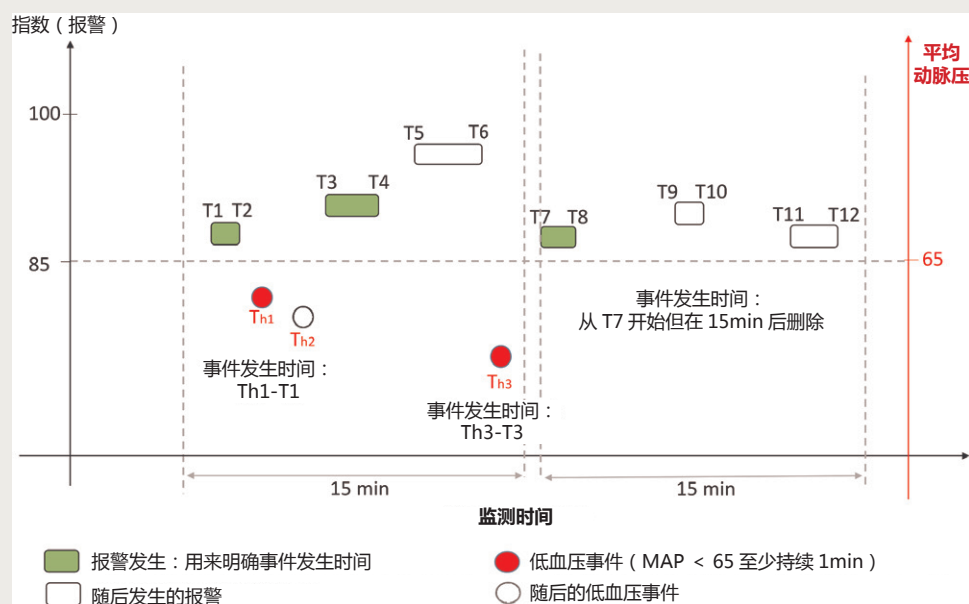


图 1. 报警和低血压发生。报警发生：定义为指数值 > 85 且之前的指数值 ≤ 85 且所有指数值均 > 85 。低血压事件：报警后连续 MAP < 65 mmHg 至少持续 1min。低血压发生报警：低血压事件发生时间是指从第一个指数值大于 85 到低血压事件发生的第一个 MAP 读数的时间（如果在 15min 内有多个后续低血压事件，则使用第一个低血压事件；如果在第一个低血压事件之前有多个后续报警，则忽略后续报警。如果在 15min 内没有发生低血压事件（这可能是由临床干预或外科手术阻止低血压的发展引起的），事件发生的时间被认为是不确定的，因此不包括在统计中。在该示例中，仅包括三个报警发生（T1 到 T2、T3 到 T4、T7 到 T8），并且仅包括两个低血压发生报警（Th1 到 T1 和 Th3 到 T3）。MAP，平均动脉压；T，报警时间，指数 ≥ 85 ；Th，低血压时间，MAP < 65 。

们删除了患者术中与“观察”节段相对应的 MAP 数据，即责任医生选择的实际干预为“观察”而非任何治疗的时间段。观察时间从时间指数超过 85 到随后的干预或 10 分钟，以先到者为准。因此，在“观察”节段期间发生的低血压未被考虑在内。

最后，我们使用 κ 系数来评估治疗算法建议的干预措施^[10]与实际临床干预措施之间超出偶然的一致性。结果报告为观察一致性、预期一致性和 κ 。可能的干预措施包括：(1)“补液 + 血管加压药”、(2)“补液 + 强心药”、(3)“补液”、(4)“血管加压药”、(5)“强心药”和 (6)“观察”(补充数字内容 1, <http://links.lww.com/ALN/C477>)。

样本量计算

利用我们机构的数据库，在一个有代表性的非心脏手术患者样本中，我们观察到平均 (SD) AUC-MAP 低于 65 mmHg 为 80 (127) mmHg·min，中位数 (四分位数) 为 24 (1,121) mmHg·min。数据高度倾斜，并具有相当的零值比例。因此，我们使用非参数 Wilcoxon 秩和检验来估计样本量。

样本量 213 例用于检测平均 AUC-MAP < 65 mmHg·min 相对降低大约 20%，将提供 80% 的效力。用于检测主要指标时间加权平均 MAP < 65 mmHg 的样本量是相同的，因为时间加权平均 MAP 只是 AUC-MAP 除以手术时间，在随机试验中，各组之间的平均手术时间预计与当前研究中的相似。基于临床判断，我们认为降低 20% 具有临床意义。所有统计检验均采用双尾检验， $P < 0.05$ 为具有统计学差异。我们使用 9.4 版本 SAS 软件进行全部统计分析。

结果

2018 年 7 月-2019 年 4 月共纳入 214 例患者，共有 105 例 (49%) 被随机分为指数指导组，108 例被随机分为非指数指导组 (图 2)。1 例患者由于技术问题无法获得数据而被排除。随机分组在所有基线变量上都达到了充分的平衡 (表 1)。

表 2 和图 3，以及补充数字内容 2 (<http://links.lww.com/aln/C478>) 和补充数字内容 3 (<http://links.lww.com/ALN/C479>) 中报告了主要和次要结局。随机分到指数指导组并未降低 AUC 值 ($P=0.715$)、时间加权平均值 ($P=0.757$) 或 MAP < 65 mmHg 的时间 ($P=0.328$)。指数指导组减非指导组的时间加权平均 MAP < 65 mmHg

的估计中位数差 (95% CI) 为 0 (-0.03-0.04) mmHg, AUC-MAP < 65 mmHg 的中位数差 (95% CI) 为 -1.3 (-12-7) mmHg·min。以 MAP < 60 mmHg 和 < 55 mmHg 作为阈值的次要结局无显著差异。

表 3 显示了术中和术后指标的探索结果。除术中晶体外，指数指导组和非指导组在探索结果上无明显差异。指数指导组术中晶体输注量的中位数 (四分位数) 略低于非指导组 (2.6l[1.8, 3.5] vs 3.0l[2.4, 3.7])，中位数差为 -0.4l (95% CI, -0.7- -0.1)， $P=0.007$ 。

出院后分析

指数指导组的 832 次警报中，有 338 次 (41%) 发生低血压事件，发生低血压事件的中位 (四分位数) 时间为 4 (1, 9) 分钟；非指导组的 947 次警报中，有 379 次 (40%) 发生低血压事件，发生低血压事件的中位 (四分位数) 时间为 4 (2, 9) 分钟。

在指数指导组，从每个患者的 MAP 数据中排除实际临床干预为“观察”的节段后，MAP < 65 mmHg 的时间加权平均数、AUC 和分钟数的中位数相对降低 57%；时间加权平均数的中位数 (四分位数) 为 0.06 mmHg (0.01, 0.33)，AUC 为 14.0 mmHg·min (1.8, 61.6)，分钟数为 3.3 (1.0, 9.8；见表 4)。

使用治疗算法的建议进行干预^[10]与临床团队的实际干预之间观察的一致性如表 5 所示。在总共 1,527 次警报之后，55% (847/1,527) 的时间没有进行实际干预，被定义为“观察”。观察到的和预期的一致性比例分

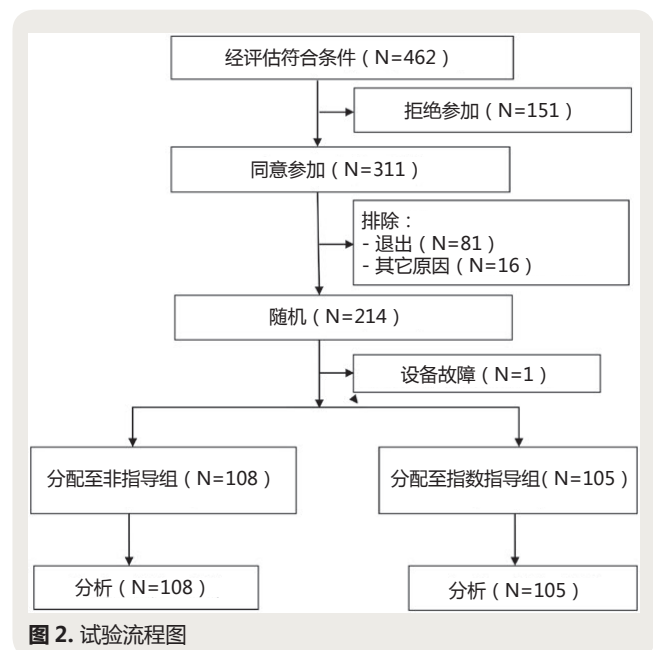


图 2. 试验流程图

表 1. 研究人群的人口学、基线和外科特征 (N=213)

因素	指数指导* (N=105)	非指数指导† (N=108)	绝对标准差
人口学和基线特征			
年龄 (岁)	67±10	66±10	0.076
女性	47 (44.8)	43 (39.8)	0.100
BMI (kg/m ²)	29±9	29±7	0.071
ASA 分级			0.041
I 或 II	5 (4.8)	2 (1.9)	
III	81 (77.1)	91 (84.3)	
IV	19 (18.1)	15 (13.9)	
既往史			
肺部疾病	33 (31.4)	30 (27.8)	0.080
心血管疾病	74 (70.5)	80 (74.1)	0.080
神经系统疾病	15 (14.3)	17 (15.7)	0.041
糖尿病	33 (31.7)	34 (31.5)	0.005
用药史			
血管紧张素转化酶抑制剂	25 (23.8)	21 (19.4)	0.106
β 受体阻滞剂	37 (35.2)	40 (37.0)	0.037
钙离子拮抗剂	18 (17.1)	19 (17.6)	0.012
利尿剂	26 (24.8)	20 (18.5)	0.152
抗心律失常药	4 (3.8)	1 (0.93)	0.191
他汀类药物	44 (41.9)	47 (43.5)	0.033
非甾体类抗炎药	49 (46.7)	47 (43.5)	0.063
消炎药			
手术类型			
结直肠	14 (13.3)	12 (11.1)	0.209
普外	19 (18.1)	26 (24.1)	
肝胆	19 (18.1)	19 (17.6)	
骨科	7 (6.7)	6 (5.6)	
其它	11 (10.5)	12 (11.1)	
移植	7 (6.7)	5 (4.6)	
泌尿外科	11 (10.5)	14 (13.0)	
血管	17 (16.2)	14 (13.0)	
手术时间	5.7±2.9	6.2±2.6	0.181
术中时间加权平均 MAP	84.9±7.9	83.4±7.1	0.193

数据为 n(%) 或 M±SD。绝对标准差 > 0.267 为不平衡。

* 指数指导, 指数指导组。† 无指导, 无指数指导组。

ASA, 美国麻醉医师协会; MAP, 平均动脉压。

别为 0.53 和 0.30。Kappa 系数估计为 0.33 (95% CI, 0.29-0.36), 提示治疗算法建议的干预措施与临床医生实际干预之间低到中等的一致性超出了偶然的预期。

讨论

在需要动脉置管的非心脏手术患者中, 低血压预测指数指导并不能降低通过 MAP < 65 mmHg 的时间加

权平均值、AUC 或分钟数测量的术中低血压。我们的结果与我们预期的指数指导将显著降低术中低血压产生明显的分歧。可能的解释包括指数算法的缺陷、试验设计的不足和临床医生对警报的反应欠缺。

指数值大于 85 (即警报阈值) 时, 通常在低血压发生前提供几分钟的警报: 平均为 4 分钟, 但在四分之一的患者中, 警报时间不到 2 分钟。因此, 在低血压发生之前, 临床医生几乎没有时间做出反应。因此, 该指数可以预测低血压, 但在缺乏治疗的情况下, 并不能预防低血压的发生。也有一些时候, 指数值和相关的高级血流动力学参数变化很快, 可能是手术操作和 / 或其它临床干预的结果, 这些很难预测和避免。然而, 使用较低的警报阈值可以获得更长的预测时间^[9]。

对于“盲”和“非盲”的患者, 临床医生都被要求避免 MAP 低于 65 mmHg。在观察下, 临床医生很可能已经制定了积极的减少低血压的策略 (例如霍桑效应)。持续监测也能降低低血压的发生^[15], 特定的血压目标大概也能起到同样的作用。也许因此, 我们观察到了既往分析中预期的低血压的一半^[10]。

如果预测是准确的, 临床医生将需要迅速干预以避免低血压。如前所述^[10], 治疗算法需要解释包括每搏量和动态弹性在内的高级血流动力学参数。在实践中, 研究人员和临床医生都发现该算法很难实现, 特别是因为所有成分的测量都是动态的, 因此是不断变化的。另一个困难是, 治疗算法建议在超过三分之一的病例中进行观察。此外, 当推荐使用液体时, 事实证明, 在低血压发生前的几分钟内输注临床上有意义总量的液体是具有挑战性的。许多情况下临床医生也拒绝进行干预。因此, 超过一半的警报没有引发干预。但当临床医生进行干预时, 低血压降低了 57%。我们的结果表明, 一种简化的治疗算法, 注重于及时使用血管活性药物, 可能会降低低血压的发生。

与我们的发现形成鲜明对比的是, 最近的一项单中心随机对照试验在指数指导下使非心脏手术患者的低血压降低了 4 分之一^[16]。值得注意的是, 该研究纳入了更健康的患者, ASA II 级的患者比例为 80%, 而我们的研究 ASA III 级的患者比例为 80%。原因是 Wijnberge 等人在对照组给予了常规的低血压治疗, 这明显导致相当程度的低血压。而我们使用了一种不同的方法, 并特别要求两组的临床医生尽可能避免低血压。因此, 在我们的治疗算法的约束下, 我们的结果代表了指数指导在

表 2. 两组患者术中低血压的主要和次要结局的比较

	指数指导* (N=105)	非指数† (N=108)	中位数差‡ (95% CI)	P 值§
主要指标				
时间加权平均 MAP < 65 mmHg (mmHg)	0.14(0.03, 0.37)	0.14(0.03, 0.39)	0(-0.03-0.04)	0.757
AUC-MAP < 65 mmHg (mmHg·min)	32.7(6.3, 102.0)	34.2(8.5, 112.7)	-1.3(-12-7)	0.715
MAP < 65 mmHg 的持续时间 (min)	7.7(2.0, 18.3)	9.3(2.3, 23.5)	-1(-3.3-1)	0.328
次要指标				
时间加权平均 MAP < 60 mmHg (mmHg)	0.03(0.00, 0.13)	0.02(0.00, 0.11)	0(-0.001-0.011)	0.376
AUC-MAP < 60 mmHg (mmHg·min)	6.0(0.33, 28.3)	5.3(0.00, 29.2)	0(-0.67, 2.00)	0.610
MAP < 60 mmHg 的持续时间 (min)	2.0(0.33, 7.3)	2.0(0.00, 7.7)	0(-0.67-0.67)	0.889
时间加权平均 MAP < 55 mmHg (mmHg)	0(0, 0.04)	0(0, 0.03)	0(0-0)	0.226
AUC-MAP < 55 mmHg (mmHg·min)	1.00(0, 7.7)	0.17(0, 6.7)	0(0-0)	0.302
MAP < 55 mmHg 的持续时间 (min)	0.67(0, 2.3)	0.17(0, 1.7)	0(0-0)	0.403

数据以中位数 (第一个四分位数、第三个四分位数) 表示。

* 指数指导, 指数指导组。† 无指导, 无指数指导组。‡ 中位数差值和 95% 置信区间用 Hodges-Lehmann 估算器估计。§P 值对应 Wilcoxon 秩和检验。AUC, 受试者工作特征曲线下面积; MAP, 平均动脉压。

降低低血压方面的额外益处。

只有一家机构的两家医院的患者被纳入, 并且我们排除了患有某些心脏疾病的患者, 这限制了推广。该指数应该在不同的患者群体和临床环境中进行评估, 以确认其在临床管理中的作用。但考虑到我们意义尚未明确的结果, 纳入一些病情特别严重的患者似乎不太可能改变我们的结论。在筛查和知情同意的过程中, 我们使用可获得的信息来确定 ASA 分级, 只纳入了我们认为的 III 或 IV 级。然而, 负责病例管理的麻醉医生最终确定 ASA 分级情况并记录, 有时与调查人员的分级不同。因此, 少数纳入的患者被记录为 I 或 II 级。

我们试验的另一个局限性是, 我们使用的治疗算法已经发表, 但尚未得到验证。相反, 它在很大程度上是

基于专家的临床意见和可用的证据。最后, 尽管没有证据支持这一假设, 但临床医生可能认为低剂量血管加压药等干预措施是有害的^[17]。

解释复杂的血流动力学信息可能具有挑战性, 而且训练有素的研究团队成员可以帮助临床医生遵循治疗方案。但我们没有明确要求临床医生必须遵循治疗算法的建议, 而是让他们根据临床判断。尽管给予警报, 但对陌生技术的不信任也可能是缺乏干预的原因之一。例如, 一项针对发生三低 (低脑电双频指数、低收缩压和低麻醉浓度) 的警报的随机试验失败了, 因为临床医生在很大程度上忽略了这些警报^[18]。明确的治疗指导和注重依从性的教育应该成为未来使用指数指导的试验的组成部分。

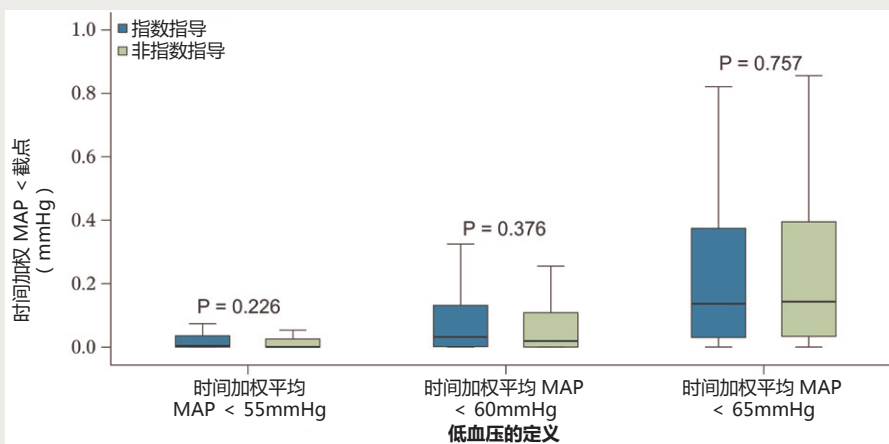


图 3. 时间加权低平均动脉压 (mean arterial pressure, MAP) 均值在不同 MAP 阈值下按随机监测组别的分布。

表 3. 两组术中和术后探索结果的比较

结局指标	指数指导* (N=105)	非指导† (N=108)	估值 (95% CI)	P 值‡
术中				
中位数差				
晶体 (l)	2.6(1.8, 3.5)	3.0(2.4, 3.75)	-0.4(-0.7--0.1)	0.007
胶体 (l)	0.5(0, 1)	0.5(0, 1)	0(-0.25-0.0001)	0.516
估计失血量 (ml)	200(50, 400)	200(100, 375)	-10(-50-30)	0.402
尿量 (ml)	365(230, 635)	407(210, 667)	-5(-100-75)	0.843
苯肾上腺素 (mg)	1.53(0.45, 7.87)	2.62(0.51, 8.12)	-0.15(-0.85-0.35)	0.535
相对风险				
接受输血	27(25.7)	21(19.4)	1.32(0.80-2.19)	0.274
苯肾上腺素使用	98(93.3)	102(94.4)	1.00(0.90-1.10)	0.735
去甲肾上腺素使用	4(3.8)	4(3.7)	1.00(0.30-4.00)	> 0.999
肾上腺素使用	8(7.6)	3(2.8)	2.70(0.70-10.10)	0.110
血管加压素使用	2(1.9)	2(1.9)	1.00(0.10-7.10)	> 0.999
均值				
心输出量	5.5±1.4	5.8±1.5	-0.29(-0.69-0.098)	0.141
心脏指数	2.9±0.70	2.9±0.69	-0.09(-0.28-0.097)	0.340
每搏量	77.8±19.8	80.2±19.1	-2.46(-7.72-2.79)	0.357
每搏量变异	10.1±4.1	9.8±3.7	0.35(-0.71-1.41)	0.519
术后				
均值				
恢复质量评分 §	103±27¶	108±22	-4.5(-11.6-2.6)	0.210
相对风险				
住院死亡、卒中和心肌损伤的综合分析	7(6.7)	12(11.1)	0.60(0.20-1.50)	0.255
住院死亡	0(0.0)	1(0.93)		
卒中	5(4.8)	8(7.4)		
心肌损伤	2(2.8)	5(6.7)		
急性肾损伤	15(14.3)	20(18.5)	0.80(0.40-1.40)	0.405
发生术后并发症调查定义的并发症	68(66.7)**	79(75.2)**	0.90(0.70-1.10)	0.174
肺部	38(37.3)	50(47.6)	0.7(0.6, 1.1)	0.132
感染	22(21.6)	34(32.4)	0.7(0.4, 1.1)	0.080
肾脏	17(16.7)	14(13.3)	1.2(0.6, 2.4)	0.502
胃肠道	33(32.4)	27(25.7)	1.2(0.8, 1.9)	0.293
心血管	12(11.8)	20(19.0)	0.6(0.3, 1.2)	0.147
神经系统	5(4.9)	7(6.7)	0.7(0.2, 2.2)	0.587
伤口	13(12.7)	11(10.5)	1.2(0.5, 2.6)	0.610
血液系统	0(0.0)	1(0.9)	NA	> 0.999
疼痛	10(9.8)	8(7.6)	1.3(0.5, 3.1)	0.577
术后 30 天内再入院	19(18.1)	19(16.7)	1.10(0.60, 1.90)	0.783
风险比				
术后住院时间	6(3, 9)	6(4, 8)	0.97(0.74-1.27)	0.814

数据为 n(%), M±SD 或中位数 (四分位数)。心肌损伤是指非心脏手术后的心肌损伤。由于频率为 0, NA 表示不可估量。

* 指数指导, 指数指导组。† 无指导, 无指数指导组。*Wilcoxon 秩和检验用于偏态数据, t 检验用于正态分布数据, χ^2 检验用于分类数据, 以及对数秩和检验用于事件发生时间数据 (即住院时间)。Hodges-Lehmann 估计的中位数差值和 95% 置信区间。

§ 分数范围从 0 到 150, 分数越高说明恢复得越好。¶13、||14 和 **3 缺失数据点。

表 4. 低血压预测指数患者：“完整病例”与“仅干预”的低血压发生数

结局指标	指数指导 (完整病例)* (N=105)	指数指导 (仅干预)† (N=105)
< 65 mmHg		
时间加权平均 MAP < 65 mmHg (mmHg)	0.14(0.03, 0.37)	0.06(0.01, 0.33)
AUC-MAP < 65 mmHg (mmHg·min)	32.7(6.3, 102.0)	14.0(1.80, 61.6)
MAP < 65 mmHg 的持续时间 (min)	7.7(2.0, 18.3)	3.3(1.0, 9.8)
< 60 mmHg		
时间加权平均 MAP < 60 mmHg (mmHg)	0.03(0.00, 0.10)	0.0(0.0, 0.11)
AUC-MAP < 60 mmHg (mmHg·min)	6.0(0.30, 28.30)	0.0(0.0, 19.6)
MAP < 60 mmHg 的持续时间 (min)	2.0(0.30, 7.30)	0.0(0.0, 4.3)
< 55 mmHg		
时间加权平均 MAP < 55 mmHg (mmHg)	0.00(0.00, 0.04)	0.0(0.0, 0.01)
AUC-MAP < 55 mmHg (mmHg·min)	1.0(0.00, 7.70)	0.0(0.0, 3.5)
MAP < 55 mmHg 的持续时间 (min)	0.70(0.00, 2.30)	0.0(0.0, 1.3)

数据是中位数(四分位数)。指数指导表示指数指导组。

*完整病例：病例期间使用所有数据，独立于临床医生的反应。†仅干预：在本栏中，我们删除了患者术中对应“观察”的时段，即临床医生实际干预为“观察”的时间段相对应的 MAP 数据。该时间段延长到下一次干预的时间或 10min，以先到者为准。因此，在“观察”阶段发生的任何低血压都不被计算在内，因为警报后没有提供干预措施。本栏还删除了每一次低血压预测指数指导的干预算法启动之前的初始时段。AUC，受试者工作特征曲线下面积；MAP，平均动脉压。

表 5. 使用治疗算法的建议干预措施^[13]与临床团队实际干预措施之间的一致性

指数 > 85 建议的干预措施	实际干预						总数
	1：补液 + 血管加压药	2：补液 + 强心药	3：补液	4：血管加压药	5：强心药	6：观察	
1：补液 + 血管加压药	52	1	11	31	1	58	154
2：补液 + 强心药	13	13	10	24	1	25	86
3：补液	20	2	75	33	3	82	215
4：血管加压药	4	0	21	182	17	164	388
5：强心药	4	0	8	35	9	45	101
6：观察	7	0	24	70	9	473	583
总数	100	16	149	375	40	847	1,527

κ系数为 0.33(95% CI, 0.29-0.36)，表明建议的干预措施与实际干预措施之间有一定的一致性。观察到的达成一致的比例为 0.53，预期达成一致的比例为 0.30。

综上所述，该指数可预测低血压，但该指数的使用未能降低低血压的发生。当分析仅限于临床医生干预的事件时，低血压降低了一半，这表明及时治疗可能有帮助。我们的结果表明，在这项试点试验中使用的治疗算法过于复杂，过多地建议不进行干预或补液，这不能足够快地完成以避免低血压。因此，计划全面的试验将使用较低的警报阈值和强调及时治疗的更简单的治疗算法。

资助

Research Support

Funded by an investigator-initiated grant from Edwards Lifesciences (Irvine, California).

利益冲突

Competing Interests

Drs. Maheshwari and Sessler are consultants for Edwards Lifesciences (Irvine, California).

可再生科学

Reproducible Science

Full protocol available at: MAHESHK@ccf.org. Raw data available at: MAHESHK@ccf.org.

通信地址

Correspondence

Address correspondence to Dr. Maheshwari: Departments of

General Anesthesia and Outcomes Research, Anesthesiology Institute, Cleveland Clinic, 9500 Euclid Avenue/E-31, Cleveland, Ohio 44195. MAHESHK@ccf.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

- Bijker JB, van Klei WA, Kappen TH, van Wolfswinkel L, Moons KG, Kalkman CJ: Incidence of intraoperative hypotension as a function of the chosen definition: Literature definitions applied to a retrospective cohort using automated data collection. *Anesthesiology* 2007; 107:213–20
- Maheshwari K, Turan A, Mao G, Yang D, Niazi AK, Agarwal D, Sessler DI, Kurz A: The association of hypotension during noncardiac surgery, before and after skin incision, with postoperative acute kidney injury: A retrospective cohort analysis. *Anaesthesia* 2018; 73:1223–8
- Green RS, Butler MB: Postintubation hypotension in general anesthesia: A retrospective analysis. *J Intensive Care Med* 2016; 31:667–75
- Bijker JB, van Klei WA, Vergouwe Y, Eleveld DJ, van Wolfswinkel L, Moons KG, Kalkman CJ: Intraoperative hypotension and 1-year mortality after noncardiac surgery. *Anesthesiology* 2009; 111:1217–26
- Monk TG, Bronsert MR, Henderson WG, Mangione MP, Sum-Ping ST, Bentt DR, Nguyen JD, Richman JS, Meguid RA, Hammermeister KE: Association between intraoperative hypotension and hypertension and 30-day postoperative mortality in noncardiac surgery. *Anesthesiology* 2015; 123:307–19
- Sun LY, Wijeyesundera DN, Tait GA, Beattie WS: Association of intraoperative hypotension with acute kidney injury after elective noncardiac surgery. *Anesthesiology* 2015; 123:515–23
- Walsh M, Devereaux PJ, Garg AX, Kurz A, Turan A, Rodseth RN, Cywinski J, Thabane L, Sessler DI: Relationship between intraoperative mean arterial pressure and clinical outcomes after noncardiac surgery: Toward an empirical definition of hypotension. *Anesthesiology* 2013; 119:507–15
- Futier E, Lefrant JY, Guinot PG, Godet T, Lorne E, Cuvillon P, Bertran S, Leone M, Pastene B, Piriou V, Molliex S, Albanese J, Julia JM, Tavernier B, Imhoff E, Bazin JE, Constantin JM, Pereira B, Jaber S; INPRESS Study Group: Effect of individualized vs standard blood pressure management strategies on postoperative organ dysfunction among high-risk patients undergoing major surgery: A randomized clinical trial. *JAMA* 2017; 318:1346–57
- Hatib F, Jian Z, Buddi S, Lee C, Settels J, Sibert K, Rinehart J, Cannesson M: Machine-learning algorithm to predict hypotension based on high-fidelity arterial pressure waveform analysis. *Anesthesiology* 2018; 129:663–74
- Maheshwari K, Shimada T, Fang J, Ince I, Mascha EJ, Turan A, Kurz A, Sessler DI: Hypotension Prediction Index software for management of hypotension during moderate- to high-risk noncardiac surgery: Protocol for a randomized trial. *Trials* 2019; 20:255
- Kleinman B, Powell S, Gardner RM: Equivalence of fast flush and square wave testing of blood pressure monitoring systems. *J Clin Monit* 1996; 12:149–54
- Stark PA, Myles PS, Burke JA: Development and psychometric evaluation of a postoperative quality of recovery score: The QoR-15. *Anesthesiology* 2013; 118:1332–40
- Grocott MP, Browne JP, Van der Meulen J, Matejowsky C, Mutch M, Hamilton MA, Levett DZ, Emberton M, Haddad FS, Mythen MG: The Postoperative Morbidity Survey was validated and used to describe morbidity after major surgery. *J Clin Epidemiol* 2007; 60:919–28
- Austin PC: Balance diagnostics for comparing the distribution of baseline covariates between treatment groups in propensity-score matched samples. *Stat Med* 2009; 28:3083–107
- Maheshwari K, Khanna S, Bajracharya GR, Makarova N, Riter Q, Raza S, Cywinski JB, Argalious M, Kurz A, Sessler DI: A randomized trial of continuous noninvasive blood pressure monitoring during noncardiac surgery. *Anesth Analg* 2018; 127:424–31
- Wijnberge M, Geerts BF, Hol L, Lemmers N, Mulder MP, Berge P, Schenk J, Terwindt LE, Hollmann MW, Vlaar AP, Veelo DP: Effect of a machine learning-derived early warning system for intraoperative hypotension vs standard care on depth and duration of intraoperative hypotension during elective noncardiac surgery: The HYPE randomized clinical trial. *JAMA* 2020; 323:1052–60
- Belletti A, Castro ML, Silveti S, Greco T, Biondi Zoccai G, Pasin L, Zangrillo A, Landoni G: The effect of inotropes and vasopressors on mortality: A meta-analysis of randomized clinical trials. *Br J Anaesth* 2015; 115:656–75
- Sessler DI, Turan A, Stapelfeldt WH, Mascha EJ, Yang D, Farag E, Cywinski J, Vlah C, Kopyeva T, Keebler AL, Perilla M, Ramachandran M, Drahuschak S, Kaple K, Kurz A: Triple-low alerts do not reduce mortality: A real-time randomized trial. *Anesthesiology* 2019; 130:72–82

点评

低血压预测指数对预防中高危非心脏手术低血压的作用——随机预试验

仓静 复旦大学附属中山医院

非心脏手术围术期低血压是导致患者术后不良结局的重要因素之一。有大量的证据表明术中平均动脉压 MAP<60-70mmHg 与心肌损伤、急性肾功能损伤及死亡相关^[1]。在围术期，麻醉医生主要是根据观察到患者出现低血压而做出相应的处理。而借助目前常规监测手段对低血压做出预先判断是非常困难的，因此无法完全杜绝低血压的发生。往往越是高危的患者，合理判断和选择治疗低血压的策略越是困难，血管活性药物及液体支持治疗也更需要把握好尺度^[2]。常说防胜于治，如果能通过现代科技手段做到准确预判低血压的发生，那么对于改善高危患者的结局有极大意义^[3]。

低血压预测指数是通过动脉压波形特征的分析得出低血压风险推论。该研究采用 EV1000 对动脉波的形态进行全面分析，包括波形时间、幅度、面积及斜率，通过复杂的公式演算来预测低血压的发生，并给出相应的处理建议。预测指数值在 0-100 间，指数越高发生低血压的概率也越高。但该方法在非心脏手术中能否降低中、重度低血压的发生率目前尚不清楚。

此项研究是优效性预试验，纳入了 214 例中、高危非心脏手术患者，其中 105 例患者被随机分配入预测指数指导治疗组。主要的研究目的是观察低血压预测指数是否能够减少低血压发生率、降低血压的严重程度。主要研究结果为两组患者时间加权平均 MAP<65mmHg 的发生情况，次要结果为平均 MAP<60mmHg 和 55mmHg 的发生率，低血压严重程度表示为曲线下面积 AUC-MAP<65mmHg、60mmHg 或 55mmHg。研究发现两组患者低血压的发生情况并没有统计学差别，采用低血压预测指数指导没有降低低血压的发生率。分析其原因可能与设备采用的计算方法、试验设计及医生对报警的响应不足有关。虽然低血压预测指数可以预测即将发生的低血压，但只有当临床医生迅速采取治疗措施时才能减少低血压的发生，强调报警后的及时处理可能会改善结果。另外，由于该设备计算方法过于复杂，经常给出不需要进行干预及扩容治疗的建议，提示设备需要进一步改良，采用更简便的处理算法。

本试验虽然只是一项预试验，但是设计严谨规范，在研究中发现了设计上存在的局限性，相信接下来的正式试验一定会更加完善。

参考文献

1. Saugel B, Sessler DI. Perioperative Blood Pressure Management. *Anesthesiology*. 2020;10.1097 /ALN.0000000000003610.
2. Mathis MR, et al. Preoperative risk and the association between hypotension and postoperative acute kidney injury. *Anesthesiology*. 2020 Mar;132(3):461-475. doi: 10.1097/ALN.0000000000003063.
3. Nirav Shah I, Anik Sinha, Aleda Thompson, Kevin Tremper, Arjun Meka, Sachin Kheterpal. An Automated Software Application Reduces Controlled Substance Discrepancies in Perioperative Areas. *Anesthesiology*. 2019Dec;131(6):1264-1275. doi: 10.1097/ALN.0000000000002957.

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

肥胖患者术中血压监测——动脉导管法、指套法和示波法

Intraoperative Blood Pressure Monitoring in Obese Patients: Arterial Catheter, Finger Cuff, and Oscillometry

Roman Schumann, Agnes S. Meidert, Iwona Bonney, Christos Koutentis, Wilbert Wesselink, Karim Kouz, Bernd Saugel

翻译：安妮 解放军七十九集团军医院麻醉科；审校：傅海龙 上海长征医院麻醉科

编辑视角

关于本话题的已知内容

- 肥胖患者手术的最佳血压监测方法仍不明确，虽然现有多种有创和无创监测手段，但对不同方法的一致性了解很少。

本文提出的新观点

- 本研究共分析 90 例接受减肥手术的肥胖患者，指套法测压法与动脉内测压法得出的平均动脉压和舒张压的一致性优于示波法和动脉内测压法测量的一致性，但收缩压数据未体现差异。前臂的示波法测压效果优于上臂和小腿的示波法测压效果。

摘要

背景：

肥胖患者手术中监测血压的最佳方法仍不明确。动脉导管可能导致潜在并发症，而无创示波法仅提供间歇数值。指套法可进行持续的无创血压监测。本研究旨在对指套法测压同动脉内测压的一致性优于示波法测压同动脉内测压的一致性这一假设进行检验。

方法：

本前瞻性研究采用 Bland-Altman 分析、四象限图、一致性分析（评估测压方法随血压变化的能力）和误差网格分析（描述测量差异的临床相关性），分析了 90 例接受减肥手术的肥胖患者的测量结果，比较动脉内测压（参考方法）、指套法和示波法（上臂、前臂及小腿）测量血压的一致性。

结果：

指套法同动脉内测压的差异（均数 \pm SD）如下：平

均动脉压为 -1 mmHg (± 11 mmHg)，收缩压为 -7 mmHg (± 14 mmHg)，舒张压为 0 mmHg (± 11 mmHg)。指套法和动脉内测压随血压变化的一致性分别为 88%（平均动脉压）、85%（收缩压）和 81%（舒张压）。采用误差网格分析比较指套法和动脉内测压法，位于风险区 A-E 的比例依次为：平均动脉压 77.1%、21.6%、0.9%、0.4% 和 0.0%，收缩压 89.5%、9.8%、0.2%、0.4% 和 0.2%。对于平均动脉压和舒张压，指套法测压同动脉内测压的绝对一致性和趋势一致性优于示波法（全部三个测量部位）同动脉内测压的绝对一致性和趋势一致性。前臂的示波法测压同动脉内测压的绝对一致性和趋势一致性优于上臂和小腿的示波法测压同动脉内测压的绝对一致性和趋势一致性。

结论：

肥胖患者手术期间，采用指套法测压得出的平均动脉压和舒张压同动脉内测压的一致性优于示波法同动脉内测压的一致性。前臂的示波法测压优于上臂和小腿的示波法测压。

(ANESTHESIOLOGY 2021; 134: 179-88)

肥胖患者的心脏并发症风险高，在手术中密切监测血压对于此类患者至关重要^[1,2]。然而，为肥胖患者选择最佳的围术期血压监测方法是临床实践的一大挑战。

使用动脉导管行连续有创血压监测（即动脉内血压监测）是临床参考方法，但存在潜在并发症风险，例如永久性缺血损伤（平均发病率为 0.1%）、出血（平均发病率为 0.5%）或局部感染（平均发病率为 0.7%）^[3,4]。此外，对于病态肥胖患者来说，放置动脉导管本身存在技术上的挑战。示波法通过可充气的袖带进行无创血压监测，

但仅能提供间歇数据，且测量准确性受到合适袖带尺寸和袖带位置选择的影响^[5,6]。理想情况下，袖带尺寸需与示波法选定的四肢（通常为上臂）周长相匹配，以获取可靠的测量数值。肥胖患者的上臂周长增大，且上臂通常为圆锥形而非圆柱形。这些变化使正确选择袖带位置变得困难。因此，有人提出，对于肥胖患者可采用前臂代替上臂进行示波法测压^[7]。

鉴于连续动脉内测压和间歇无创示波法测压均存在监测局限性，可实现连续无创血压监测的新技术有望为肥胖患者手术期间测压提供新选择。连续无创血压监测技术之一即为基于指套的血管卸载技术，又名容积钳法^[8]。

指套法作为常规血压监测的前提是，需通过研究明确其与既定参考方法的测量性能的可比性，包括使用动脉导管的连续动脉内测压以及使用示波法的间歇无创血压监测。

因此，对于进行减肥手术的肥胖患者，我们通过前瞻性研究，对使用动脉导管的连续动脉内测压和连续无创指套法测压进行了比较分析。同时，我们还比较了上臂、前臂和小腿的间歇性无创示波法的血压测量结果和动脉内血压测量结果。

材料和方法

研究设计和受试者

本前瞻性研究经塔夫茨大学健康科学院审查委员会审查批准（马萨诸塞州，波士顿；No.9743），并取得全部受试者的书面知情同意。纳入标准为体重指数 $\geq 40 \text{ kg/m}^2$ 的择期腹腔镜减肥手术（胃绕路术、袖状胃切除术和胃束带手术）成年患者以及根据美国麻醉医师协会的身体状态分级 $< \text{IV}$ 级者。排除标准为存在上肢或下肢周围水肿、血管或解剖异常、同侧腋窝或腹股沟淋巴结切除史、腕管综合征以及改良 Allen 试验阴性且无明显同侧尺动脉搏动和房颤者。数据收集自 2011 年 9 月 - 2013 年 2 月。

麻醉方法

根据麻醉团队判断，所有患者均接受相似的全麻处理方案。全麻诱导和气管内插管的代表性联合用药为：丙泊酚（ 1 mg/kg - 2 mg/kg 校正体重）、芬太尼（ $1 \mu\text{g/kg}$ 校正体重）、利多卡因 100 mg 、罗库溴铵（ 0.8 mg/kg 校正体重）或琥珀酰胆碱（ 1.5 mg/kg 校正体重），静脉用药。使用七氟烷 / 地氟烷与芬太尼和氢吗啡酮联合用于全身麻醉的维持。腹部手术准备期间以及皮肤

缝合时，患者处于水平卧位，手术过程中患者处于反 Trendelenburg 位。双侧手臂均向外伸展并固定在带衬垫的手臂板上。

血压测量

作者通过桡动脉置管（参考方法）进行连续动脉内测压，同时进行连续无创指套法测压（测试方法），以及间歇无创示波法上臂、前臂和小腿测压（测试方法）。

为了连续测量动脉内压，在全麻诱导后将 20 号（20-gauge）动脉导管置入患者桡动脉，并将其与一次性压力传感器连接。在整个研究过程中，压力传感器与右心房水平一致。通过快速冲洗测试，检查传感器的阻尼特性，必要时需矫正异常阻尼。

为连续记录无创指套血压，我们采用 ccNexfin 指套系统（荷兰 BMEYE B.V. 公司），现称 ClearSight（现被美国 Edwards Lifesciences 公司收购）。CcNexfin/ClearSight 系统采用充气式指套，通过红外线体积描记仪测量手指动脉的血流量，基于自动反馈系统充放气指套，使血流量在整个心脏周期保持不变，并根据所需指套压间接重建血压波形。根据厂家对合适尺寸的说明，选择将指套放置于适合的中指或无名指的中节指骨上。心脏参考系统负责补偿心脏水平与指套水平之间的静水压差，在整个试验过程中置于右心房水平。

间歇无创示波法测压时，上臂使用标准大袖带、前臂使用标准成人袖带、小腿使用标准大袖带（均为 Criticon 袖带，美国 GE 医疗），分别在对应部位测压。为反应日常临床操作，能够获得血压测量值则认为袖带合适。无法环绕肢体或在充气时自动脱落则代表该肢体处袖带无效，不采用胶带等工具尝试挽救测量结果。患者处于反 Trendelenburg 位期间进行的小腿示波法测压不纳入分析，因为静水压差会影响小腿部测压与动脉内测压的差异。

动脉内、指套法、上臂和前臂测压均在患者同侧肢体进行，以避免双侧肢体间血压差对试验结果的任何影响。小腿测压的袖带位于右腿上。动脉内和示波法测压的结果显示在患者监护仪（美国飞利浦医疗 Philips Intellivue MP90 型麻醉监护仪）上。指套测压结果显示在 ccNexfin 系统专用监护仪上。

在整个研究期间，我们记录了 6 个不同时间点的平均动脉压、收缩压和舒张压。每个测量周期先同时进行的动脉内和指套测压，随后进行前臂和上臂测压，最后

进行小腿测压。6个时间点分别为：水平卧位腹部通气前15分钟，30°反 Trendelenburg 位开始腹部通气后3、15、30和45分钟，水平卧位排气后3分钟。仅在每个检查点开始前通过视觉检查动脉内测压波形，以矫正任何可观察的明显血压波形伪影或异常。

统计分析

患者特征用均数 ± SD 或绝对数的百分比表示，血压值用均数 ± SD 和区间表示。为了说明指套法和上臂、前臂和小腿测压法的测量值分布，以及其与动脉内测压的关系，我们计算了皮尔逊相关系数。

为评估指套法和上臂、前臂和小腿示波法测压同动脉内测压间的一致性，我们进行了重复测量数据的 Bland-Altman 分析^[9,10]，计算差异（偏倚）的均数、SD 和 95% 一致性界限（差异均值 ± 1.96 × SD）。均值和差异的关系见 Bland-Altman 图，结果由线性回归分析检验。

我们利用四象限图排除了 5 mmHg 区域，并计算一致率以描述指套法和上臂、前臂和小腿示波法测压与动脉内测压相比的趋势一致性^[11]。

我们进行了连续误差网格分析，根据临床重要性，对血压监测方法之间的差异进行分类^[12,13]。误差网格是一种散点图，以血压测量参考值为 X 轴，以对应检测

方法的血压测量值为 Y 轴，共包含 5 个风险区域^[12,13]。每对血压测量值被归类至 5 个风险区域之一。风险区域代表可能由测量差异引起的治疗干预不同造成的患者风险，共分为：A 区域，无风险；B 区域，低风险；C 区域，中风险；D 区域，高风险；E 区域，危重风险^[12,13]。风险区域边界由 25 名专家的调查结果组成，根据专家的经验判断定义 5 个可能需要以下治疗措施的血压范围：需紧急处理的低血压；需适当治疗的低血压；无需干预；需适当治疗的高血压；需紧急处理的高血压^[12,13]。由于测量差异可造成患者风险，专家根据“所用检测方法血压测量值在 i 范围”和“参考血压测量值在 j 范围”的组合进行风险程度归类^[12,13]。专家们对 5 个风险程度的汇总和加权结果得出误差网格风险区域^[12,13]。平滑多边形如何拟合为区域间边界，包括由此所得多边形的坐标及汇总风险分数的具体方法，见原始论文^[12,13]。为更好地描述误差网格的不同风险区域，配图使用彩图，无风险到危重风险的颜色由绿色渐变为红色^[12,13]。测量差异造成的患者风险可通过颜色编码的连续误差网格进行直观评估，并可通过计算风险区域内配对测量值的绝对数和相对数进行量化分析^[12,13]。

统计分析采用 Excel（美国微软，版本 1912）和 R 语言（奥地利维也纳，The R Foundation for Statistic Computing，3.6.2 版），误差网格分析采用 MATLAB 软件（美国 MathWorks 公司）。

研究开始前未进行统计效能计算。样本量基于既往方法比较研究的经验。

结果

研究共招募 108 例患者，其中 18 例因以下原因排除：动脉导管置入困难（n=11）、操作期间血压监测设备技术故障（n=3）、外科手术变更（n=1）、患者退出参与（n=1）、发现忽略的排除标准（n=1）和病例取消（n=1）。最终分析 90 例患者数据，体重指数的均数 ± SD 为 48 ± 7 kg/m²。表 1 中总结了患者特征情况。在可用于分析的配对血压测量值中，指套法、上臂、前臂和小腿数据分别有 538、443、535 和 111 组（补充材料 1，<http://links.lww.com/ALN/C516>）。8 例上臂、1 例前臂和 11 例小腿血压使用袖带法测量血压失败。部分病例无适合上臂（6 例）或小腿（24 例）的袖带，前臂测压未出现此类情况。缺失值的详细信息见补充材料 2（<http://links.lww.com/ALN/C517>）。

表 1. 患者特征

人口统计学和生物统计学数据 (n=90 例患者)	
年龄 (岁)	47±13
男性, n (%)	26 (29)
体重 (kg)	136±27
身高 (cm)	167±10
体重指数 (kg/cm ²)	46±7
美国麻醉医师协会的身体状态分级	
II, n (%)	16 (18)
III, n (%)	74 (82)
极限周长	
上臂 (cm)	43±5
前臂 (cm)	31±3
小腿 (cm)	49±6
减肥手术的类型	
胃绕路术, n (%)	51 (57)
袖状胃切除术, n (%)	38 (42)
胃束带手术, n (%)	1 (1)

注：分类变量采用绝对频率和百分比表示，连续变量采用均值 ± SD 表示

指套法、上臂、前臂和小腿血压测量值的分布及其与动脉内测量值的关系，见补充材料 3 (<http://links.lww.com/ALN/C518>)。

Bland-Altman 分析结果显示，指套法和动脉内测压的平均动脉压差异均数 (\pm SD, 95% 一致性界限) 为 -1 mmHg (± 11 mmHg, -23 mmHg- 21 mmHg)、收缩压为 -7 mmHg (± 14 mmHg, -35 mmHg- 20 mmHg)、舒张压为 0 mmHg (± 11 mmHg, -22 mmHg- 22 mmHg) (图 1A; 表 2)。上臂、前臂和小腿测压与动脉内测压相比的 Bland-Altman 分析见图 1B-D 和表 2。与指套法测量得出的平均动脉压和舒张压同动脉内测压的差异相比，示波法 (三个测量部位) 同动脉内测压的差异均数和 SD 均更大。

四象限图分析显示，指套法同动脉内测压的血压变化一致率为：平均动脉压 88%、收缩压 85%、舒张压 81% (图 2; 表 2)。上臂和前臂测压与动脉内压比较的四象限图分析见表 2 和补充材料 4 (<http://links.lww.com/ALN/C519>)。对于平均动脉压，示波法 (三个测量部位) 同动脉内压的血压变化一致率均低于指套法同动脉内压的血压变化一致率。

误差网格分析比较指套法和动脉内测压结果表明，位于风险 A-E 区域的平均动脉压配对测量值比例依次为 77.1%、21.6%、0.9%、0.4% 和 0.0%，位于风险 A-E 区域的收缩压配对测量值比例依次为 89.5%、9.8%、0.2%、0.4% 和 0.2% (图 3A 和 B; 表 3)。上臂、前臂和小腿测压与动脉内测压对比的误差网格分析结果见表 3 和补

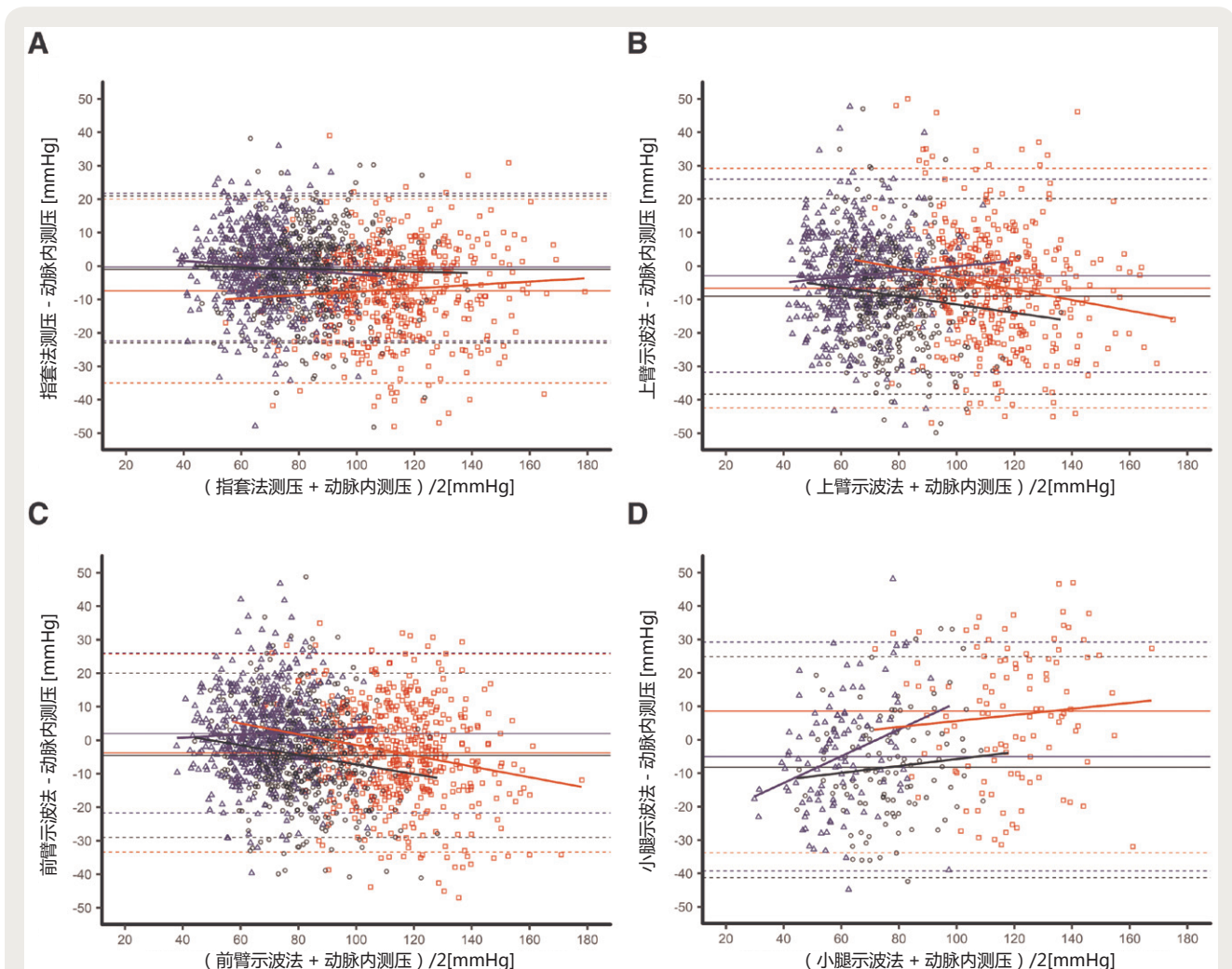


图 1. Bland-Altman 图，表示桡动脉导管动脉内测压与指套法 (A)、上臂示波法 (B)、前臂示波法 (C) 和小腿示波法测压结果的一致性。(D) 红色方块、蓝色三角和黑色圆圈分别代表收缩压、舒张压和平均动脉压。水平实线代表测量方法间差异的均数，水平虚线代表上下 95% 一致性界限。均数和差异之间的关系通过线性回归进行分析 (红线表示收缩压，蓝线表示舒张压，黑线表示平均动脉压)。

表 2. 无创 (指套和示波法) 与动脉内 (桡动脉导管) 测压结果的比较

	血压	差异的均数 \pm SD (mmHg)	95% 一致性界限 (mmHg)	相关系数	一致率
指套法测压 vs. 动脉内测压	收缩压	-7 \pm 14	-35-20	0.78	0.85
	舒张压	0 \pm 11	-22-22	0.63	0.81
	平均动脉压	-1 \pm 11	-23-21	0.75	0.88
上臂示波法 vs. 动脉内测压	收缩压	-7 \pm 18	-43-29	0.60	0.75
	舒张压	-3 \pm 15	-32-26	0.50	0.72
	平均动脉压	-9 \pm 15	-38-20	0.57	0.75
前臂示波法 vs. 动脉内测压	收缩压	-4 \pm 15	-33-26	0.71	0.78
	舒张压	2 \pm 12	-22-26	0.61	0.77
	平均动脉压	-5 \pm 13	-29-20	0.67	0.78
小腿示波法 vs. 动脉内测压	收缩压	9 \pm 22	-34-51	0.52	0.67
	舒张压	-5 \pm 18	-39-29	0.43	0.68
	平均动脉压	-8 \pm 17	-41-25	0.56	0.69

注: 无创 (指套法采用 ccNexfin 系统; 上臂、前臂和小腿采用示波法测压) 和动脉内测压。两种方法与 Bland-Altman (差异的均数 \pm SD 和 95% 一致性界限)、皮尔逊相关系数和一致率的比较

充材料 5 (<http://links. www.com/ALN/C520>)。

讨论

本方法比较研究,我们在广泛的血压值范围内比较了动脉内测压与指套法与上臂、前臂和小腿测压法在肥胖患者减肥手术期间血压监测的应用。指套法测压与动脉内测压相比,绝对一致性和趋势一致性仅为中度一致。然而,误差网格分析显示,约 99% 指套法测压值位于风险 A (“无风险”)和 B (“低风险”)区域。对于平均动脉压和舒张压,指套法与动脉内测压的绝对一致性和趋势一致性均优于示波法 (三个测量部位) 与动脉内测压的绝对一致性和趋势一致性。从与动脉内测压的绝对一致性和趋势一致性来看,前臂血压监测优于上臂和小腿测压。

既往一些研究比较 ccNexfin/ClearSight 血压测量值与动脉内参考血压测量值,这些研究针对混合患者人群而非肥胖患者^[14]。这些研究得出的指套法测压性能差异较大,一些研究认为两种方法测得的数值可互相代替,而另一些则认为二者的一致性较差^[14]。

然而,有关指套技术用于重度肥胖患者的测量能力数据却很少。一项关于 35 例接受减肥手术的重度肥胖患者研究发现, ClearSight 测压与动脉内测压得出的平均动脉压和舒张压结果的一致性较好^[15]。此外,指套法测压的趋势性能较好,超过 99% 的测量值位于误差网

格分析的无风险或低风险区域^[15]。另一项类似的研究中,共纳入了 29 例接受减肥手术的重度肥胖患者,该研究采用另一种市售指套测压系统 (奥地利 CNSystems Medizintechnik GmbH, CNAP 系统), 研究结果表明该方法与动脉内测压相比,该方法的准确度和精确度中等、趋势性较好^[16]。

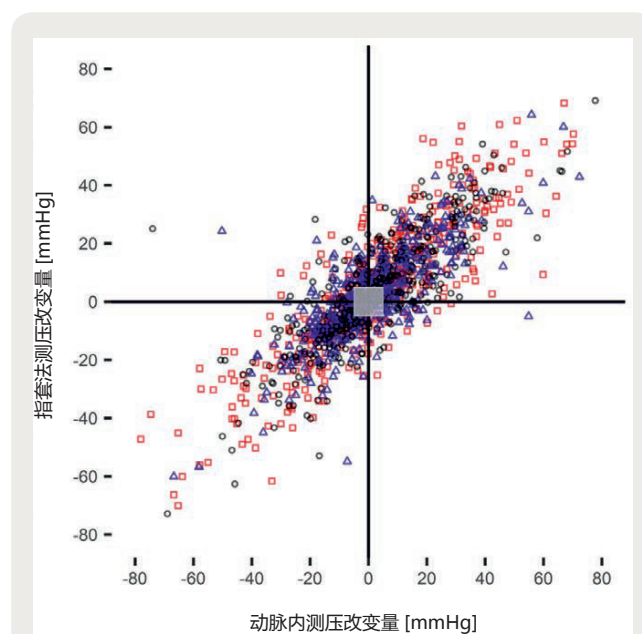


图 2. 四象限图中中间排除 5 mmHg 区域, 显示桡动脉导管动脉内测压和指套技术测压结果随时间变化的趋势一致性。红色方块、蓝色三角和黑色圆圈分别代表收缩压、舒张压和平均动脉压。

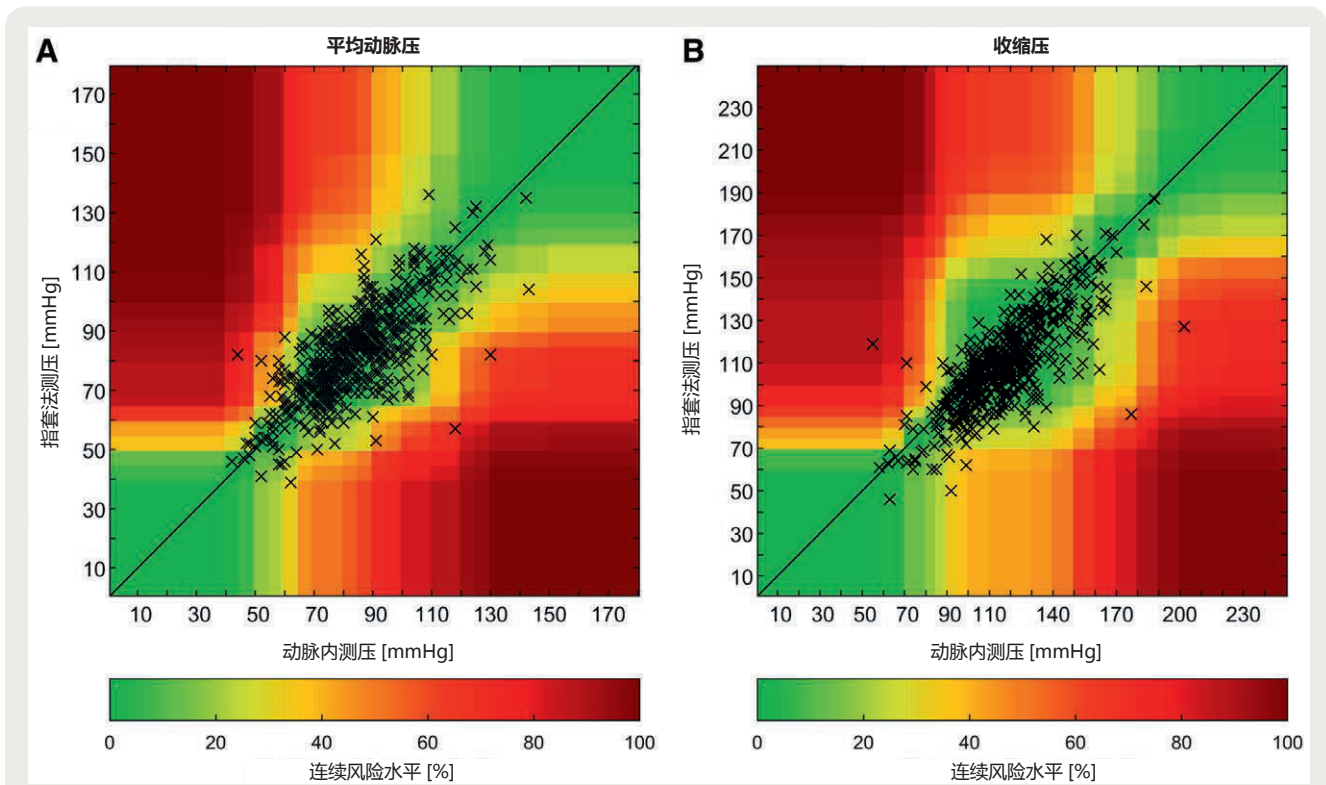


图 3. 误差网格分析比较桡动脉导管动脉内测压与指套技术测压取得的平均动脉压 (A) 和收缩压 (B) 差异。背景色对应每对测量值的连续风险水平。连续风险水平范围为图片下方所示的 0-100%。

以上两项研究仅将指套法与动脉内测压法相比，与之不同，本研究同时还比较了示波法与动脉内测压法的差异。上臂、前臂和小腿测压与动脉内测压相比，一致性较差。此结论与既往的一项研究结论一致。该研究共纳入 30 例非心脏手术且 BMI > 30 kg/m² 的患者，研究结果表明，从临床意义上看，上臂和前臂示波法测压均无法代替动脉内血压监测^[17]。该研究甚至采用两种不同的上臂袖带包裹方法：一种是遵循多数肥胖患者的圆锥形上臂形状，另一种则是保持袖带边缘平行^[17]。另一项研究比较了示波法与动脉内测压结果，共统计 24,225 例非心脏手术患者，该研究结果表明，在术中低

血压期间，示波法测压得出的数值较高^[18]。因此，由于低估了术中低血压的严重程度，示波法测压可能增加术后并发症风险。然而本研究的误差网格分析结果显示，上臂、前臂和小腿测压值与动脉内测压值相比，超过 90% 的平均动脉压配对值位于无风险或低风险区域。

本研究的一项重要新发现为，前臂测压同动脉内测压的绝对一致性和趋势一致性均优于上臂测压同动脉内测压的绝对一致性和趋势一致性。在术中对患者的这一发现与既往研究的肥胖患者术后结果一致，支持了对此类人群选择前臂示波法测压的建议^[7]。虽然这些结果进一步支持前臂示波法测压可作为替代上臂测压的常规部

表 3. 误差网格分析结果

测压位置	血压	风险区 A% (n)	风险区 B% (n)	风险区 C% (n)	风险区 D% (n[N])	风险区 E% (n)
指套法	收缩压	89.5 (481)	9.8 (53)	0.2 (1)	0.4 (2[1])	0.2 (1)
	平均动脉压	77.1 (415)	21.6 (116)	0.9 (5)	0.4 (2[1])	0.0 (0)
上臂	收缩压	85.1 (377)	10.0 (44)	3.8 (17)	1.1 (5[5])	0.0 (0)
	平均动脉压	65.9 (294)	28.3 (126)	4.0 (18)	1.6 (7[6])	0.2 (1)
前臂	收缩压	85.8 (459)	11.2 (60)	2.8 (15)	0.2 (1[1])	0.0 (0)
	平均动脉压	74.5 (400)	22.2 (119)	3.0 (16)	0.4 (2[2])	0.0 (0)
小腿	收缩压	57.1 (63)	26.8 (30)	14.3 (16)	1.8 (2[2])	0.0 (0)
	平均动脉压	57.1 (64)	33.9 (38)	8.9 (10)	0.0 (0[0])	0.0 (0)

注：n，风险区收缩压和平均动脉压的测压对数；N，风险区参与 n 对测压的患者数量。由于四舍五入，百分比可能不足 100%。

位,但我们认为,在决定哪个部位示波法测压可作为肥胖患者的常规推荐位置之前,仍需进一步的前瞻性研究比较前臂与上臂示波法用于肥胖手术患者的合理性。

本研究中,与示波法(所有三个部位)相比,指套法测压得出的平均动脉压和舒张压同动脉内测压值的差异及SD较小、一致性较高。因此,从与动脉内测压的绝对一致性和趋势一致性来看,指套技术测量平均动脉压和舒张压的性能优于示波法。此外,与示波法的间歇测压不同,指套技术可提供连续的血压监测。因此,对于需麻醉或镇静等侵入性操作的肥胖患者,指套技术可能是间歇无创示波测压的合理替代方案。一项在全麻下进行的针对择期普外科手术患者的研究发现,指套测压与动脉内测压的一致性不亚于上臂示波法测压与动脉内测压的一致性^[19]。鉴于指套技术可提供连续搏动血压监测,该技术有望成为目前以示波法作为常规血压监测的患者人群的替代测压方法。研究表明,对于非肥胖一般手术人群来说,与间歇示波法测压相比,使用指套技术进行连续无创血压监测可减少术中低血压的发生^[20,21]。尚无研究探讨此类发现与重度肥胖患者术后结局的关系。指套法血压监测获取的连续血压值还可能通过机器学习用于预测低血压^[22,23]。

选择围术期血压监测方法还需要考虑到成本问题。不同国家的医疗体系甚至同一国家的不同医疗系统之间,各种血压监测设备的成本、维护和人员培训费用差异较大。动脉导管置入需培训医务人员,与指套法或示波法等无创血压监测相比,该技术也更加耗时。目前,指套技术的材料成本也高于动脉导管设备或示波法。本研究并未关注不同血压监测技术的成本效益分析。未来的研究应关注用于围术期血压监测方法选择的讨论,还应比较不同方法的人员成本和材料成本对术后并发症的影响。

本研究的患者代表典型减肥手术人群,并非年龄段广泛的肥胖患者人群,后者对应的外科手术更加广泛,并可能存在晚期心血管合并症。这种相对选择性的研究人群可能限制了本研究结果的普适性。我们采用同侧手臂进行全部上肢测压,目的在于避免双侧血压差异造成的混杂影响。而对于动脉导管是否可引起该手臂部分血流阻塞从而影响指套血压的测量,在本研究中并未讨论。

总之,对于肥胖患者术中平均动脉压和舒张压的测量,指套法与动脉内测压的一致性优于示波法与动脉内测压的一致性。对于此类患者,前臂示波法测压优于上臂或小腿示波法测压。

致谢

Acknowledgments

The authors wish to acknowledge Omar A. Alyamani, M.B.B.S. (Assistant Professor and Consultant Physician, Department of Anesthesia and Critical Care, Faculty of Medicine, King Abdulaziz University, Jeddah, Makkah, Kingdom of Saudi Arabia), who helped with early protocol development and literature search, and Ingrid Moreno-Duarte, M.D. (Pediatric Anesthesiology Fellow, Department of Anesthesiology, University of Texas Southwestern

Children's Medical Center, Dallas, Texas), who performed preliminary data analyses used for meeting abstract compilation.

赞助

Research Support

BMEYE B.V. (Amsterdam, The Netherlands)—now Edwards Lifesciences (Irvine, California)—provided the technical equipment for the study.

利益冲突

Competing Interests

Dr. Schumann receives royalties as author and reviewer for obesity and sleep medicine related chapters in Up-To-Date (Wolters Kluwer; Waltham, Massachusetts). Dr. Wesselink is an employee of Edwards Lifesciences (Irvine, California). Dr. Saugel has received honoraria for consulting, honoraria for giving lectures, and refunds of travel expenses from Edwards Lifesciences; honoraria for consulting, institutional restricted research grants, honoraria for giving lectures, and refunds of travel expenses from Pulsion Medical Systems SE (Feldkirchen, Germany); institutional restricted research grants, honoraria for giving lectures, and refunds of travel expenses from CNS Systems Medizintechnik GmbH (Graz, Austria); institutional restricted research grants from Retia Medical LLC (Valhalla, New York); honoraria for giving lectures from Philips Medizin Systeme Böblingen GmbH (Böblingen, Germany); and honoraria for consulting, institutional restricted research grants, and refunds of travel expenses from Tensys Medical Inc. (San Diego, California). The other authors declare no competing interests.

通信地址

Correspondence

Address correspondence to Dr. Saugel: Department of Anesthesiology, Center of Anesthesiology and Intensive Care Medicine, University Medical Center Hamburg-

Eppendorf, Martinistrasse 52, 20246 Hamburg, Germany. bernd.saugel@gmx.de; b.saugel@uke.de. This article maybe accessed for personal use at no charge through the Journal Web site, www.anesthesiology.org.

参考文献

References

1. Cullen A, Ferguson A: Perioperative management of the severely obese patient: A selective pathophysiological review. *Can J Anaesth* 2012; 59:974–96
2. Adams JP, Murphy PG: Obesity in anaesthesia and intensive care. *Br J Anaesth* 2000; 85:91–108
3. Scheer B, Perel A, Pfeiffer UJ: Clinical review: Complications and risk factors of peripheral arterial catheters used for haemodynamic monitoring in anaesthesia and intensive care medicine. *Crit Care* 2002; 6:199–204
4. Nuttall G, Burckhardt J, Hadley A, Kane S, Kor D, Marienau MS, Schroeder DR, Handlogten K, Wilson G, Oliver WC: Surgical and patient risk factors for severe arterial line complications in adults. *Anesthesiology* 2016; 124:590–7
5. Bur A, Hirschl MM, Herkner H, Oschatz E, Kofler J, Woisetschläger C, Laggner AN: Accuracy of oscillometric blood pressure measurement according to the relation between cuff size and upper-arm circumference in critically ill patients. *Crit Care Med* 2000; 28:371–6
6. Loenneke JP, Loprinzi PD, Abe T, Thiebaut RS, Allen KM, Grant Mouser J, Bemben MG: Arm circumference influences blood pressure even when applying the correct cuff size: Is a further correction needed? *Int J Cardiol* 2016; 202:743–4
7. Leblanc Mè, Auclair A, Leclerc J, Bussièrès J, Agharazii M, Hould FS, Marceau S, Brassard P, Godbout C, Grenier A, Cloutier L, Poirier P: Blood pressure measurement in severely obese patients: Validation of the forearm approach in different arm positions. *Am J Hypertens* 2019; 32:175–85
8. Saugel B, Dueck R, Wagner JY: Measurement of blood pressure. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2014; 28:309–22
9. Bland JM, Altman DG: Measuring agreement in method comparison studies. *Stat Methods Med Res* 1999; 8:135–60
10. Bland JM, Altman DG: Agreement between methods of measurement with multiple observations per individual. *J Biopharm Stat* 2007; 17:571–82
11. Saugel B, Grothe O, Wagner JY: Tracking changes in cardiac output: Statistical considerations on the 4-quadrant plot and the polar plot methodology. *Anesth Analg* 2015; 121:514–24
12. Saugel B, Grothe O, Nicklas JY: Error grid analysis for arterial pressure method comparison studies. *Anesth Analg* 2018; 126:1177–85
13. Grothe O, Kaplan A, Kouz K, Saugel B: Computer program for error grid analysis in arterial blood pressure method comparison studies. *Anesth Analg* 2020; 130:e71–e74
14. Saugel B, Hoppe P, Nicklas JY, Kouz K, Körner A, Hempel JC, Vos JJ, Schön G, Scheeren TWL: Continuous noninvasive pulse wave analysis using finger cuff technologies for arterial blood pressure and cardiac output monitoring in perioperative and intensive care medicine: A systematic review and meta-analysis. *Br J Anaesth* 2020; 125:25–37
15. Rogge DE, Nicklas JY, Schön G, Grothe O, Haas SA, Reuter DA, Saugel B: Continuous noninvasive arterial pressure monitoring in obese patients during bariatric surgery: An evaluation of the vascular unloading technique (ClearSight system). *Anesth Analg* 2019; 128:477–83
16. Rogge DE, Nicklas JY, Haas SA, Reuter DA, Saugel B: Continuous noninvasive arterial pressure monitoring using the vascular unloading technique (CNAP System) in obese patients during laparoscopic bariatric operations. *Anesth Analg* 2018; 126:454–63
17. Anast N, Olejniczak M, Ingrande J, Brock-Utne J: The impact of blood pressure cuff location on the accuracy of noninvasive blood pressure measurements in obese patients: An observational study. *Can J Anaesth* 2016; 63:298–306
18. Wax DB, Lin HM, Leibowitz AB: Invasive and concomitant noninvasive intraoperative blood pressure monitoring: Observed differences in measurements and associated therapeutic interventions. *Anesthesiology* 2011; 115:973–8
19. Vos JJ, Poterman M, Mooyaart EA, Weening M, Struys MM, Scheeren TW, Kalmar AF: Comparison of continuous non-invasive finger arterial pressure monitoring with conventional intermittent automated arterial pressure measurement in patients under general anaesthesia. *Br J Anaesth* 2014; 113:67–74
20. Maheshwari K, Khanna S, Bajracharya GR, Makarova N, Riter Q, Raza S, Cywinski JB, Argalius M, Kurza, Sessler DI: A randomized trial of continuous noninvasive blood pressure monitoring during noncardiac surgery. *Anesth Analg* 2018; 127:424–31
21. Meidert AS, Nold JS, Hornung R, Paulus AC, Zwißler B, Czerner S: The impact of continuous non-invasive arterial blood pressure monitoring on blood pressure stability during general anaesthesia in orthopaedic patients: A randomised trial. *Eur J Anaesthesiol* 2017; 34:716–22
22. Hatib F, Jian Z, Buddi S, Lee C, Settels J, Sibert K, Rinehart J, Cannesson M: Machine-learning algorithm to predict hypotension based on high-fidelity arterial pressure waveform analysis. *Anesthesiology* 2018; 129:663–74
23. Maheshwari K, Buddi S, Jian Z, Settels J, Shimada T, Cohen B, Sessler DI, Hatib F: Performance of the Hypotension Prediction Index with non-invasive arterial pressure waveforms in non-cardiac surgical patients. *J Clin Monit Comput* 2020; doi:10.1007/s10877-020-00463-5 [Epub ahead of print]

点评

指套式血压监测法的围术期应用价值

袁红斌 海军军医大学第二附属医院麻醉科

围术期血压监测方法主要分为无创和有创两种。面对长时间复杂手术或危重患者时，为获得连续直观的血压变化信息，动脉内测压仍是目前临床最常用的围术期血压监测方法。尽管其对技术要求高，同时还存在发生永久性肢体缺血损伤、出血或局部感染等潜在并发症的风险^[1]。但在一些有高危心血管系统并发症因素的患者中，采用动脉内测压仍然是最安全的选择。此外，在动脉内测压的同时还便于实施血气分析，能为麻醉医师提供更多的参考信息。

指套式测压技术（指套法）基于容积补偿法，可通过测量指脉搏压力标定大动脉血压。指套法的优势在于无创条件下的连续测压，为一些危重患者实施短小手术时的血压监测提供了更多选择。目前，指套法的临床运用争议焦点在于其是否能达到与动脉内测压接近的测量准确度和抗干扰性。研究显示在特定人群，如肥胖患者中，指套法与动脉内测压的血压变化一致率为平均动脉压 88%、收缩压 85% 和舒张压 81%，其中平均动脉压和舒张压的一致性均优于传统的袖带示波法间断测压技术^[2]。对于普通人群的研究发现，指套法测压与动脉内测压的一致性不劣于上臂示波法测压^[3]，并且采用指套法连续测压还可减少术中低血压的发生^[4]。虽然目前相关证据不多，但随着临床研究中更多大样本研究的论证，指套法有可能会代替示波法成为一种常用无创血压监测方法。

此外，指套法还具备一项特殊优势，其监测获取的连续血压值可能通过机器学习用于预测低血压^[5]，并可能为短小手术中实施闭环麻醉提供无创、实时和可靠的患者血压数据，为人工智能辅助下麻醉机器人生命体征反馈系统提供重要参数。目前，具备小波算法的脑功能监护仪结合静脉靶控输注的闭环麻醉辅助系统已逐步成形，连续血压监测是闭环麻醉反馈的重要基础，在一些短小手术中，指套法无创连续测压的优势可避免有创动脉内测压的局限，具备良好的应用前景。

参考文献

1. Nuttall G, Burckhardt J, Hadley A, Kane S, Kor D, Marienau MS, Schroeder DR, Handlogten K, Wilson G, Oliver WC: Surgical and patient risk factors for severe arterial line complications in adults. *Anesthesiology* 2016; 124:590-7
2. Cullen A, Ferguson A: Perioperative management of the severely obese patient: A selective pathophysiological review. *Can J Anaesth* 2012; 59:974-96
3. Vos JJ, Poterman M, Mooyaart EA, Weening M, Struys MM, Scheeren TW, Kalmar AF: Comparison of continuous non-invasive finger arterial pressure monitoring with conventional intermittent automated arm arterial pressure measurement in patients under general anaesthesia. *Br J Anaesth* 2014; 113:67-74
4. Maheshwari K, Khanna S, Bajracharya GR, Makarova N, Riter Q, Raza S, Cywinski JB, Argaliou M, Kurz A, Sessler DI: A randomized trial of continuous noninvasive blood pressure monitoring during noncardiac surgery. *Anesth Analg* 2018; 127:424-31
5. Hatib F, Jian Z, Buddi S, Lee C, Settels J, Sibert K, Rinehart J, Cannesson M: Machine-learning algorithm to predict hypotension based on high-fidelity arterial pressure waveform analysis. *Anesthesiology* 2018; 129:663-74

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

动脉瘤性蛛网膜下腔出血的围术期管理 —— 一篇叙述性综述

Perioperative Management of Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Narrative Review

Deepak Sharma

翻译：侯宁 北京大学人民医院麻醉科；审校：张冉 北京大学人民医院麻醉科

摘要

动脉瘤性蛛网膜下腔出血（aneurysmal subarachnoid hemorrhage, aSAH）是一种急性神经科急症。需要进行及时最佳的治疗，包括开颅手术夹闭或应用导丝和/或支架进行血管内介入治疗，以避免再次出血。aSAH的颅外临床表现包括心脏功能障碍、神经源性肺水肿、体液和电解质紊乱以及高血糖等。目前尚无麻醉对aSAH远期神经系统功能结局影响的数据。因此，围术期管理的重点在于优化全身生理机能，促进及时最佳的治疗，根据患者特征和aSAH的严重程度选择麻醉技术，以及有计划的进行干预和实施监测。麻醉科医师应熟悉诱发电位监测、脑电图爆发抑制、术中临时夹闭、侧脑室引流的管理、腺苷诱发的心搏骤停及快速心室起搏的相关知识，从而对这类患者进行有效的治疗。

(ANESTHESIOLOGY 2020; 133:1283–305)

颅内动脉瘤破裂导致的蛛网膜下腔出血是潜在致命性的神经系统损伤。高达15%的患者会在到达医院之前死亡。其余的患者需要收入ICU治疗以稳定病情，随后尽早进行外科手术或神经介入治疗等最佳的干预措施^[1]。本叙述性综述基于文献回顾和个人经验，反映了作者的临床理解、观点和建议。旨在为临床医生提供实用性的临床参考资料。在PubMed上搜索已发表的论文时采用了以下多种关键词组合：“蛛网膜下腔出血”、“颅内动脉瘤”、“麻醉”、“夹闭”、“血管内”、“围手术期”、“颅内压”、“脑保护”、“血压”、“并发症”、“监测”、“爆发抑制”、“低体温”、“血管痉挛”和“迟发性脑

缺血”。纳入标准是以人为研究对象的英文文献。其中包括随机试验、观察性研究、回顾性研究、meta分析、病例系列报道、系统综述和指南。本篇综述重点在于围术期麻醉管理，不包括重症监护管理的细节内容和特殊情况下的aSAH（妊娠以及儿童等）。

流行病学

脑卒中是世界范围内的第二大主要死因和第三常见的致残原因^[2]。美国每年大约有795,000例脑卒中患者^[3]。脑卒中可能是出血性或缺血性的。其中出血性脑卒中的比例约占全球脑卒中病例的32%^[4]，占全美脑卒中病例的13%^[3]。出血性脑卒中可能由蛛网膜下腔出血或颅内出血引起。大部分自发性（非创伤性）蛛网膜下腔出血是由囊状动脉瘤破裂所致。其他导致蛛网膜下腔出血的原因包括创伤、动静脉畸形、血管炎、颅内动脉夹层、淀粉样脑血管病、易出血体质和毒品滥用（可卡因和安非他命）。据估算，一般人群中颅内动脉瘤的患病率为3.2%^[5]。全球aSAH的发病率为2-16/100,000（人），中低收入国家的发病率几乎是高收入国家的两倍^[6]。根据2003年美国全国住院患者抽样调查结果，每年每100,000例成年患者当中，诊断为aSAH的出院患者为14.5例^[7]。此种类型的患者明显比患其他类型脑卒中的患者更年轻，而且女性的患病风险比男性高1.24倍^[8]。aSAH的比例大约占脑卒中的5%^[9]。尽管在蛛网膜下腔出血患者的治疗上已经取得了实质性进步，但其死亡率仍为32%-67%，且三分之一的幸存者日后仍然需要依赖于他人的照顾^[10]。

病理生理学

aSAH 是由颅内动脉瘤破裂所致，后者是指后天获得性动脉壁局灶性异常扩张。在大部分情况下，蛛网膜下腔出血是由囊状（葡萄样）动脉瘤破裂引起的，而只有部分患者可能是由梭形和真菌性动脉瘤导致的。囊状动脉瘤是指动脉壁纤薄外翻，由菲薄或缺损的血管中膜和缺损或断裂的内层弹性膜组成。既往观点认为囊状动脉瘤是先天的，而如今意识到它是后天获得性的病变。血流动力学压力和血液的湍流有可能导致血管壁内层弹性膜损伤，特别是在血管的分叉处^[11]。因此，高血流动力学状态的患者似乎更易形成动脉瘤。高血压、吸烟和结缔组织病是已知的会加剧血管损伤的因素，因此会增加罹患动脉瘤的风险^[11]。研究显示常染色体显性遗传病的多囊肾患者中有 8% 存在未破裂的颅内动脉瘤，其发生动脉瘤的可能性约是一般人群的五倍^[12]。然而，该人群中动脉瘤引起的蛛网膜下腔出血的风险并没有增高^[13]。IV 型 Ehlers-Danlos 综合征（又称先天性结缔组织发育不全综合征）、1 型神经纤维瘤病、马凡综合征以及主动脉缩窄同样是与 aSAH 相关的因素^[9]。

大约 7%-20% 的 aSAH 患者可能与颅内动脉瘤有一或二级的相关性^[14]。事实上，家族聚集倾向是 aSAH 的一个危险因素^[15,16]。基质金属蛋白酶（matrix metalloproteinases, MMP）的表达与颅内动脉瘤形成和破裂的易感性相关^[17]。具体而言，动脉瘤壁 MMP-2 和 MMP-9 的表达水平增高^[18]，且单核苷酸多态性所导致的 MMP-2 基因转录增强与颅内动脉瘤的发展和破裂相关^[19]。已知的 aSAH 的危险因素包括家族史、动脉瘤较大、后循环部位、破裂史以及多发动脉瘤等^[20-22]，妊娠和围产期并不增加患此病的风险^[23,24]。

动脉瘤破裂早期通常导致血液在数秒钟之内快速到达脑池和蛛网膜下腔^[25]。颅内动脉瘤破裂的实时可视化血管造影术已经证实，颅内血流在数秒钟之内分散并充入脑室^[25]。蛛网膜下腔出血时，由于颅内压（intracranial pressure, ICP）增高，使脑灌注压（cerebral perfusion pressure, CPP）降低，以致脑血流减少而出现弥漫性脑缺血，这可能导致患者意识丧失。脑血管阻力急性增加会产生高速脉冲式血流模式，经颅多普勒超声显示舒张期脑血流速度显著降低，且血流模式出现振荡（收缩期前向流动，舒张期逆向流动），这表明当 ICP 超过全身血压时脑的净血流量为零^[26]。与此同时，颈内静脉血氧饱和度可能会急剧下降^[27]。脑室内出血能够引起

急性脑室扩张和脑水肿^[25]。通过放置侧脑室引流可及时地恢复脑灌注，几乎能够立即改善患者的神经功能。脑组织氧分压和 pH 值亦会下降^[28]。接下来几分钟之内的代偿性交感神经反射会出现系统性高血压^[25]。在蛛网膜下腔出血后的几分钟到数小时内，机会释放血管活性介质诸如血栓素和 5-羟色胺，这些可导致微循环的收缩^[29]。紧接着出现血脑屏障破坏、脑水肿以及血栓性炎症级联反应^[30,31]。在几小时或数天之内，短暂的脑缺血事件会提高脑脊液（cerebrospinal fluid, CSF）内皮素-1 的表达水平^[29]。上述机制与颅内动脉的血管内皮细胞生长因子和丝裂原激活蛋白激酶的磷酸化作用协同作用导致了早期的脑损伤^[32]。迟发性脑缺血可能是多种病理生理过程相互作用的表现，包括脑血管自主调节功能丧失、脑血管痉挛、微血管血栓形成、神经炎症以及大脑皮层播散去极化等^[33]。蛛网膜下腔内血凝块通常在蛛网膜下腔出血后 3 天后开始清除，红细胞释放氧合血红蛋白，导致一氧化氮水平的下降，进一步引起迟发性脑血管痉挛^[29,30]。脑池内的血液可以阻塞蛛网膜颗粒（脑脊液经蛛网膜颗粒突入静脉窦内，回流至静脉中），阻碍脑脊液的重吸收，从而导致动脉瘤性蛛网膜下腔出血后数周会出现迟发性脑积水。

临床表现

动脉瘤性蛛网膜下腔出血的典型的临床表现是突然发生“生命中最痛苦的头痛”，一半的患者会失去意识。一些患者在有严重临床表现之前出现了持续数周的不寻常头痛，这表明已有少量血液渗漏到动脉瘤壁或蛛网膜下腔^[9]。这种早期的出血会加重迟发性脑缺血。患者通常会出现恶心和/或呕吐、颈项强直或畏光等症状^[9,34]。6%-16% 的患者会出现癫痫发作，尤其是伴有较大血凝块和硬膜下血肿的患者^[35-38]。后交通动脉瘤可能出现单纯的第三对颅神经麻痹伴瞳孔功能障碍。患者还可能出现昏迷以及高血压。

aSAH 的严重程度采用 Hunt-Hess 评分^[39]或世界神经外科医师联合会（World Federation of Neurological Surgeons, WFNS）分级系统进行临床分级^[40]，最常应用的是 Hunt-Hess 分级系统（表 1）^[39]。其最初作为评估外科手术风险的指标，1 级至 5 级风险逐渐增加，且临床分级与出血的严重程度相关。随后的改良分级增加了 0 级—未破裂动脉瘤，以及 1a 级—无其他蛛网膜下腔出血征象的固定神经功能缺损^[41]。麻醉科医师应该熟悉上述分级系统，因为根据这些分级系统进行的动脉

瘤性蛛网膜下腔出血严重程度的分级也与脑血管稳态受损的程度以及影响颅外其他器官系统临床表现的严重程度相关。

Fisher 量表 (表 2) 是评估 aSAH 后脑血管痉挛风险的常用指标, 尽管它不一定与临床结局相关^[42], 基于发病之初的计算机断层扫描的脑出血分布及出血量。改良的 Fisher 量表 (Claassen 分级系统, 表 2) 说明了蛛网膜下腔出血和脑室内出血的独立和附加危险因素, 其中包含了对于 10 个脑池或脑裂的评估^[43]。较高的等级通常预示会发生迟发性脑缺血。其他不常用的分级系统包括 VASOGRADE 量表 (基于 WFNS 量表和改良 Fisher 量表) 以及 Ogilvy-Carter 分级系统 (基于患者的年龄、Hunt-Hess 和 Fisher 分级、动脉瘤的大小)^[44,45]。

计算机断层扫描能够识别出基底池内的淤血。但是当其征象不显著时, 行腰椎穿刺有助于明确诊断。出现临床症状的 12 小时后, CSF 中通常可检测到血红蛋白分解导致的黄变症。CT 血管造影有助于识别动脉瘤并指导干预治疗方案。具有三维重建功能的数字血管减影术可提供动脉瘤解剖的详细评估, 以制定治疗方案, 其亦可提供侧支循环的相关信息。如果患者的神经功能状况不佳或存在相关并发症, 可能需要麻醉科医师协助进行上述诊断过程。

早期管理

aSAH 后的早期治疗旨在稳定危及生命的情况, 最大限度地减少神经损伤, 优化生理机能和制定最佳的治疗方案。早期管理的宽泛目标包括: (1) 维持氧合和通气; (2) 快速恢复脑灌注; (3) 防止再出血; (4) 预防癫痫; (5) 开始使用尼莫地平; (6) 制定及时最佳的治疗方案^[46]。

氧合和通气

应避免缺氧, 因其会加重脑损伤^[47]。较低的脑组织氧分压以及较长时间的脑氧饱和度下降与 aSAH 后的

死亡率相关^[48]。低和高碳酸血症都与不良的神经功能结局相关^[49]。低碳酸血症诱发的脑血管收缩可加重脑缺血, 特别是在 ICP 升高的情况下。高碳酸血症由于脑血管扩张引起颅内压升高和脑灌注减少, 因此会导致不良结局。确保气道通畅以及维持充足的氧合和通气是至关重要的。aSAH 后意识恢复的患者可能不需要施加吸氧以外的其他干预措施。以下情况需要行气管插管和机械通气: (1) 患者仍处于昏迷状态, 无法进行气道保护; (2) 缺氧或通气不足; (3) 患者的血流动力学不稳定; (4) 需要深度镇静和/或肌肉松弛以保证患者的安全 (例如在影像学检查或放置侧脑室引流时患者过度躁动)。

快速恢复脑灌注

aSAH 的患者可能由于 ICP 急性升高而使临床症状延迟出现。在早期管理中, 早期放置侧脑室引流通常是治疗 aSAH 相关的脑积水及恢复脑灌注的第一步^[50]。侧脑室引流指导下的 ICP 管理有利于动脉瘤夹闭术中的术野暴露^[51,52]。脑室扩张伴有格拉斯哥昏迷评分 ≤ 12 分或者 Hunt-Hess 分级 \geq II 级的患者, 推荐作为放置侧脑室引流的临界值^[52-54] (尽管目前一些医疗机构常规为所有出现临床症状的患者放置侧脑室引流)。若患者在放置侧脑室引流及 ICP 正常后神经功能仍无改善, 这可能意味着存在其他需要治疗的因素, 如癫痫发作。在侧脑室引流过程中, CSF 的过多或过快丢失会急剧增加跨壁压差, 导致再次出血, 因此必须予以避免^[55,56]。

麻醉科医师有望在围术期和干预治疗期间管理侧脑室引流, 包括在患者转运的过程中。然而, 麻醉科医师通常既没有接受过管理侧脑室引流的培训, 也不了解相关的标准指南^[57]。认真管理侧脑室引流对确保 ICP 和 CPP 的适当管理是至关重要的, 以防止过多或过少引流 CSF, 此外还能够预防感染性并发症的出现。麻醉和危重症护理神经科学学会已经发布了侧脑室引流和腰椎穿刺引流患者的围术期管理指南^[58]。读

表 1. 蛛网膜下腔出血常用临床分级系统^[39,40]

等级*	Hunt-Hess	世界神经外科医师联合会
0	未破裂动脉瘤	
I	无症状或轻微头痛和颈项强直	格拉斯哥昏迷评分 15 分, 无运动障碍
II	中至重度头痛、颈项强直, 除颅神经麻痹外无其他神经功能缺损	格拉斯哥昏迷评分 13-14 分, 无运动障碍
III	嗜睡、精神错乱或轻度局灶性缺损	格拉斯哥昏迷评分 13-14 分, 伴有运动障碍
IV	昏迷、轻或重度偏瘫, 可能早期出现去大脑僵直, 植物神经紊乱	格拉斯哥昏迷评分 7-12 分, 伴或不伴运动障碍
V	深度昏迷、去大脑僵直、濒死状态	格拉斯哥昏迷评分 3-6 分, 伴或不伴运动障碍

* 严重系统性疾病, 例如严重动脉粥样硬化、高血压、糖尿病、慢性肺部疾病, 以及在 CT 血管造影上发现严重血管痉挛, 则将患者列入下一级别。

表 2. 基于影像学的蛛网膜下腔出血脑血管痉挛风险分级系统^[42,43]

分组 / 等级	Fisher 分级	改良 Fisher (Claassen) 分级
0		无蛛网膜下腔出血或脑室内出血
1	未发现出血	少量蛛网膜下腔出血, 无脑室内出血
2	弥散性出血或所有垂直层面(纵裂、岛状池、环池)厚度 < 1mm	少量蛛网膜下腔出血伴双侧脑室内出血
3	局部血凝块和 / 或垂直层面厚度 ≥ 1mm	严重的蛛网膜下腔出血(完全充满一个或多个脑池或脑裂), 无双侧脑室内出血
4	颅内血肿或脑室内积血, 但基底池内弥散性或无出血	严重的蛛网膜下腔出血(完全充满一个或多个脑池或脑裂), 伴有双侧脑室内出血

者应该熟悉这些指南 (https://www.snacc.org/wp-content/uploads/2017/03/MARCH_27_2017_EVD_LD_SNACC_Education_Document.pdf; accessed August 11, 2020)。

防止再出血

动脉瘤再出血的死亡率很高, 必须避免此情况发生。在最初的 24 小时内再出血的风险为 4%-13.6%^[59-61]。与再出血相关的因素包括早期意识丧失、治疗延迟、入院时神经功能状态不佳、先兆头痛史、更大尺寸的动脉瘤及收缩压大于 160 mmHg^[60,62]。在优先考虑通过手术或血管内介入进行早期最佳治疗的同时, 迅速控制急性高血压至关重要。应用止痛药物、抗焦虑药物和卧床休息以控制头痛同样重要。根据美国心脏协会 / 美国卒中协会的指南, aSAH 后有必要严格控制血压^[63]。虽然缺乏明确的血压阈值的数据, 但收缩压应维持在 160 mmHg 以下^[63]。适用的药物包括尼卡地平、艾司洛尔和氯维地平, 尽管目前缺乏比较其相对有效性的数据。在治疗急性高血压时避免低血压至关重要, 因为降压治疗减少再出血的获益可能会被脑梗死风险的增加所抵消^[64]。低等级蛛网膜下腔出血的患者中, 如果 CPP 低于 70 mmHg, 则可能发生脑组织缺氧^[65]。

一些患者可能在发生 aSAH 前应用抗凝剂, 应立即停药并拮抗以避免再次出血^[66]。华法林的作用可以被凝血酶原复合物 (prothrombin complex concentrate, PCC) 和维生素 K 逆转, 如果没有, 可使用新鲜冰冻血浆。依达赛珠单抗是一种单克隆抗体, 是达比加群的特异性拮抗剂^[66]。如没有依达赛珠单抗, 可以使用四因子 PCC 或活化的 PCC^[66]。Andexanet alfa 是 Xa 因子抑制剂利伐沙班、阿哌沙班和依度沙班的特异性拮抗剂。

如果无法及时进行最佳治疗, 短期 (少于 72 小时) 使用抗纤溶药物氨基己酸或氨甲环酸能够降低再出血风险^[63,67]。虽然上述处理并不会增加迟发性脑缺血的风险, 但深静脉血栓形成的风险可能会增加^[67]。

预防癫痫

尽管癫痫发作可能会加重 aSAH 后的神经损伤, 并可能诱发再出血, 但是目前对于发生 aSAH 后预防性抗惊厥治疗尚缺乏共识^[68,69]。对于神经功能分级较差、不稳定的动脉瘤和相关颅内出血的患者, 在出血后立即开始进行癫痫预防治疗是合理的^[63]。

尼莫地平

尽管对血管造影或症状性血管痉挛没有任何积极的影响, 但尼莫地平已被证实可以改善 aSAH 的结局^[70-75]。尼莫地平有效性的可能机制包括扩张血管造影上本不可见的小动脉、降低钙依赖性的兴奋性毒性和减少血小板聚集。治疗的标准方案是从 aSAH 后 48 小时内开始, 每 4 小时口服或经鼻胃管给予 60mg 尼莫地平, 持续 21 天^[63]。由于尼莫地平可导致低血压, 尤其是蛛网膜下腔出血级别较高的患者, 可能需要减少剂量或停止给药^[76-78]。由于中断尼莫地平治疗可致迟发性脑缺血的发病率增加^[77,78], 所以推荐首选使用血管升压药治疗低血压。如果仍然无效, 则剂量可以减半。在患者出现顽固性低血压时, 则停用尼莫地平。

规划好早期最佳的治疗方案

尽早通过手术或血管内介入治疗以封闭破裂的动脉瘤是非常必要的^[63]。然而并不是所有的医院都有完善的设备或最适宜的条件以使患者达到最佳结局。对于接受动脉瘤夹闭术的患者, 教学状况、患者数量更多、神经血管内介入和神经重症监护治疗设施的可用性与更好的结局有关^[79-82]。因此现有指南推荐, 为了改善结局, aSAH 的患者应尽早转院到治疗经验丰富、拥有多学科治疗团队的大型医疗中心^[63]。

治疗选项

一篇 Cochrane 综述对在 aSAH 患者中分别采用血管内栓塞术和外科手术夹闭两种治疗手段进行了对比,

以检验二者对再出血、神经功能结局和治疗并发症等方面的影响^[83]。这篇综述纳入了四项随机试验，2,458例患者，其中绝大部分患者临床状况良好并患有前循环动脉瘤。1年后，24%接受血管内栓塞治疗的患者和32%接受外科手术夹闭的患者存在神经功能结局不佳（死亡或无法独立进行日常活动）。血管内栓塞术与神经外科夹闭术不良结局的风险比是0.77（95%置信区间[confidence interval, CI], 0.67-0.87）。重要的是此综述中大多数患者来自同一试验（国际蛛网膜下腔动脉瘤试验），且无法获得所有患者的长期（10年）随访信息^[84]。血管内栓塞术与神经外科夹闭术的迟发性脑缺血风险比为0.84（95% CI, 0.74-0.96），1年后再出血的风险比为1.83（95% CI, 1.04-3.23），10年后再出血的风险比为2.69（95% CI, 1.50-4.81）^[83]。总之，对于临床状况良好的前循环或后循环动脉瘤破裂的患者，若外科夹闭术和血管内栓塞术均适用，则后者的预后更佳^[83]。然而，尚缺乏关于更高级别aSAH的相关数据。一项前瞻性、多中心、观察性研究纳入了366例WFNS分级IV或V级的aSAH患者，对他们进行持续随访，结果发现尽管在血管内介入治疗后发生放射性脑积水的风险更高，但血管内栓塞术和外科夹闭术的远期结局相似^[85]。

随着显微外科和血管内技术的持续快速发展，不同治疗方法对于患者和动脉瘤特性的适应证标准正在不断地完善。一定程度上增加了比较不同治疗方案相对有效性的难度。一般来说，对于伴有较大的脑实质内血肿、大脑中动脉动脉瘤和长期随访依从性不佳的患者，外科手术夹闭是更好的选择。血管内介入治疗对于老年患者通常是首选，尤其适用于基底动脉尖动脉瘤破裂而导致aSAH分级较高的患者^[63]。有时，复杂动脉瘤可能需要使用人造血管进行修补和行颅内搭桥手术进行治疗^[86,87]。

麻醉前评估

鉴于最佳治疗时机的相对紧迫性，麻醉前评估应简明扼要，以促进早期行最佳治疗为目标。表3列出了aSAH的主要病理生理学结果，以指导麻醉前评估和预判围手术期进程。评估应包括aSAH的临床分级，可使用改良的Hunt-Hess或WFNS分级系统（表1）^[39,40]。神经功能较差和分级较高的患者更易出现颅内高压、术中脑水肿、脑自主调节功能受损和脑血管对二氧化碳的反应性受损^[88-94]。这意味着更易出现脑缺血，因此需要严格维持血流动力学稳定，以及进行积极的干预以减少术中脑水肿的发生。

表3. 蛛网膜下腔出血分级的主要病理生理学结果

神经病学 ^[35-38,88-94,197,198]
颅内压升高 / 脑灌注压降低
脑血流量减少
术中脑“紧绷”
脑自主调节功能受损
脑血管对二氧化碳反应性受损
癫痫发作
迟发性脑缺血 / 脑动脉痉挛
心血管 ^[101-105,107,108,111,112]
心电图的变化
心律失常
心肌顿抑和肌钙蛋白渗出
Tako-Tsubo 心肌病（应激性心肌病）
血栓栓塞
肺 ^[95-101]
误吸
神经源性肺水肿
心源性肺水肿
肺炎
体液和电解质失衡 ^[120-128]
血容量不足
脑耗盐
抗利尿激素分泌失调综合征
尿崩症
低钾血症
低钙血症
内分泌 ^[117-119]
高血糖

高达22%的患者会出现肺部并发症，包括神经源性肺水肿、肺栓塞和吸入性肺炎等^[95]。神经源性肺水肿好发于后循环动脉瘤破裂的患者，是由严重aSAH后交感神经活性增强和相关的炎症反应引起的^[96-99]。尽管肾上腺素和去甲肾上腺素似乎都与aSAH诱发肺水肿相关，但血浆去甲肾上腺素水平升高可能是aSAH诱发肺水肿的主要原因^[100]。直接刺激脑干可引起肺部受到直接的神经源性刺激，也被认为是形成神经源性肺水肿的可能机制。

高级别aSAH的患者出现应激性心肌病和心律失常的风险更高^[101,102]。在这类患者中，应怀疑交感神经功能亢进引起的心肌功能障碍^[103]。aSAH发生后，通常会出现多种异常心电图，如窦性心动过缓、窦性心动过速、ST段压低、T波倒置、U波和QT间期延长等^[104,105]。心电图异常通常是神经源性的，而非心源性的^[101,106]。伴有局部室壁运动异常的心肌功能障碍与Tako-Tsubo心肌病（“神经源性心肌顿抑”，一种暂时性心脏综合征，

包括类似于急性冠脉综合征的左室心尖部闭锁)相对来说比较罕见^[107-110]。事实上, aSAH 患者的心电图异常通常与左室功能障碍无关^[111]。然而, 肌钙蛋白 I 和脑钠尿肽水平的升高可反映心肌顿抑^[112,113]。神经源性心肌顿抑的病理生理机制可能包括与儿茶酚胺水平激增相关的下丘脑和心肌血管周围/微血管病变^[106,114,115]。对于心功能障碍的管理, 主流观点仍然支持谨慎使用强心药。心电图会发生变化, 尤其是在血流动力学稳定的患者中, 不应为了进一步探究其原因而延误急诊手术。值得关注的是, QTc 延长、心动过缓、传导异常和超声心动图的变化会在术后恢复正常^[116]。对于心电图提示心肌缺血(如病理性 Q 波和 ST 段抬高)的患者, 尤其是存在低血压或血流动力学不稳定时。应连续监测肌钙蛋白 I 水平的变化趋势, 即使伴有 Tako-Tsubo 心肌病的患者, 紧急动脉瘤夹闭术依然可以安全进行, 尽管需要对患者实施更加严密的围手术期监测^[110]。虽然尚未针对 aSAH 进行专门研究, 但是床旁超声心动图可能有助于指导围手术期缩血管药和强心药的选择。

严重 aSAH 通常与需要使用胰岛素控制的高血糖有关^[117-119]。此外患者可能处于低血容量状态^[120,121]。脑耗盐综合征是导致低钠血症的典型原因, 这是由于脑钠尿肽分泌增加, 随后抑制了醛固酮的合成^[122-124]。然而, 在前循环动脉瘤所致蛛网膜下腔出血的患者中, 可能更易出现抗利尿激素分泌失调综合征(syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion, SIADH)^[125,126]。在某些患者中, 垂体功能减退相关的尿崩症可表现出高钠血症^[127]。低钾血症也很常见^[128]。虽然动脉瘤破裂患者的手术可能不会推迟, 但麻醉科医师也应立即开始纠正体液、电解质和血糖紊乱。甘露醇或高渗盐水的使用可能会使电解质紊乱的处理复杂化。因此, 需要对患者血液和尿液的电解质及渗透压进行连续监测。我们应该在 CT 图像上评估血肿大小、沟回消失、中线移位和脑积水等情况, 这可能有助于预测术中脑水肿的发生。根据脑血管造影评估动脉瘤和侧支循环情况。

表 4 总结了基于美国心脏协会/美国卒中协会的指南中与动脉瘤性蛛网膜下腔出血行开颅手术的麻醉管理相关的推荐^[63]。

麻醉管理

动脉瘤性蛛网膜下腔出血行开颅手术的麻醉管理主要目标如下:

1. 促进及时最佳的治疗

2. 防止再出血
3. 维持脑灌注
4. 预防/控制术中脑水肿以改善手术野暴露
5. 辅助进行神经电生理监测
6. 辅助进行临时血管夹闭
7. 优化全身生理机能和处理高血糖
8. 预测和处理危急情况(例如动脉瘤破裂)
9. 促进及时、顺利的抢救和神经系统功能评估
10. 预防术后疼痛和其他并发症

血管内介入治疗的麻醉管理目标与上述相同, 但有以下例外: (1) 不需要为了大脑松弛而实施干预措施; (2) 不常规使用神经电生理监测; (3) 患者保持绝对制动是至关重要的, 特别是在弹簧线圈和支架释放时; (4) 需要安全地使用抗凝剂(肝素), 并提前备好鱼精蛋白用于紧急拮抗肝素。

对于需要使用高流量动脉或静脉移植术以及重建术进行修补的复杂动脉瘤, 麻醉科医师应做好准备以应对长时间临时血管封闭以及需要输血的潜在大出血。

麻醉诱导

麻醉诱导的首要目标是防止喉镜和气管插管时引起血压升高, 因其可导致动脉瘤的跨壁压升高, 这可能会引发再出血(图 1)。应采用标准措施预防患者血流动力学反应, 包括增加麻醉深度、应用镇痛药(如推注芬太尼、瑞芬太尼)和短效降压药(如艾司洛尔、尼卡地平)。对于正在恶心呕吐的患者, 可能需要采用快速序贯诱导。在确保足够的麻醉深度后, 可以安全的使用琥珀胆碱, 而无需担心 ICP 升高^[129,130]。虽然高血压对于患者是不利的, 但考虑到脑缺血的风险, 低血压也是不可取的, 尤其是在 ICP 升高的患者中。心肌功能障碍或 Tako-Tsubo 心肌病的存在可能会使患者在麻醉诱导期间更易发生低血压。因此, 需要提前备好降压药和升压药。在麻醉诱导前置入动脉导管可以连续监测血压并及时进行干预。然而, 置入动脉导管的操作本身会引起疼痛和焦虑, 进而导致高血压。根据作者的经验, 可能并非所有的 aSAH 患者在麻醉诱导前都需要置入动脉导管。可以每分钟测量一次无创血压, 并特殊关注麻醉诱导后, 使用喉镜前和气管插管后的血压。考虑到患者心功能不全, 尤其是伴随肌钙蛋白值升高和血流动力学不稳定的患者, 应该在麻醉诱导前置入动脉导管。

避免在面罩通气过程中出现低碳酸血症和高碳酸血症同样是非常必要的。高碳酸血症引起的脑血管扩张可

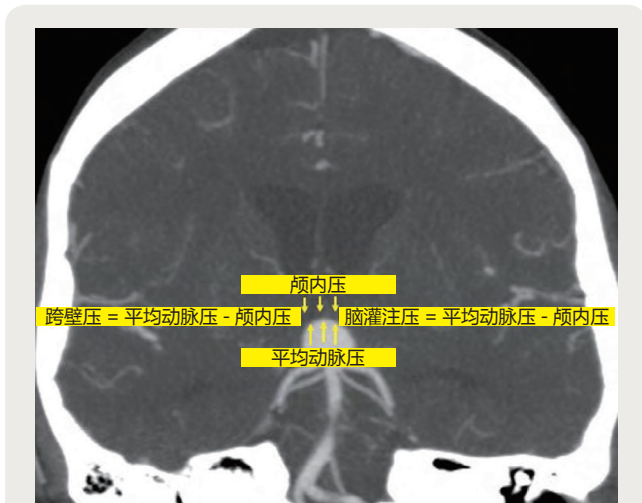


图 1. CT 血管造影所示基底动脉瘤。动脉瘤壁的跨壁压是平均动脉压 (mean arterial pressure, MAP) 与颅内压 (intracranial pressure, ICP) 之间的差值。MAP 的急性升高 (如由于应用可视喉镜和气管插管时) 或者 ICP 下降 (如由于脑脊液引流过多或硬脑膜封闭时的过度通气) 可引起跨壁压升高, 进而导致动脉瘤再出血。请注意, 脑灌注压也由相同的等式 (MAP-ICP) 计算。重要的是, ICP 在颅内未必是同质化的, 尽管动脉瘤周围的局部 ICP 比整体的 ICP 更重要, 但临床上测量的 ICP 通常是脑室内的压力。

能增加 ICP, 影响脑灌注。另一方面, 过度通气引起的低碳酸血症可以使 ICP 急性降低, 增加动脉瘤壁的跨壁压 (图 1), 这可能导致再出血。若已放置侧脑室引流管, 则应在麻醉诱导期间监测 ICP。使用喉镜和气管插管后, 患者出现持续的高血压伴心动过缓和新发的瞳孔大小不对称可能预示着再出血的可能性。

术中监测

除了美国麻醉医师协会的标准监测外, 动脉导管不仅可以进行连续的血流动力学监测, 而且对监测血气、pH 值变化趋势以及血糖和电解质也至关重要。动脉压力传感器应放置在患者外耳道水平。除非患者表现出血流动力学不稳定, 并且预计术后会使用升压药/强心药, 否则不需要进行中心静脉置管。侧脑室引流可用于监测 ICP 和 CPP, 且也应置于外耳道水平^[58], 如果 ICP 超过 20 mmHg, 通常保持开放以引流 CSF。颈静脉血氧测定可监测到术中脑氧饱和度的下降^[131], 并指导麻醉科医师进行干预, 如过度通气疗法以及脑灌注压、体液和氧合的管理, 以优化大脑的生理功能^[132,133]。根据作者的经验, 术中颈静脉血氧测定有助于高级别 aSAH 患者的个体化管理生理指标达到最佳脑氧合。然而, 尚未证实颈静脉血氧测定可以改善 aSAH 患者的结局, 因此不推荐常规应用。

如果决定在临时夹闭血管期间应用爆发抑制, 可能需要监测脑电图 (electroencephalogram, EEG)。麻醉科医师也可以根据原始和处理后的 EEG 滴定式调整麻醉药剂量。外科夹闭术通常临时夹闭载瘤动脉以控制动脉瘤的近心端, 这可能导致高达 10%-12% 的患者出现脑缺血和症状性脑卒中^[134-136]。术中体感诱发电位 (somatosensory-evoked potentials, SSEPs) 和运动诱发电位的神经电生理监测有助于及时发现脑缺血。SSEPs

表 4. 基于美国心脏协会 / 美国卒中协会指南的动脉瘤性蛛网膜下腔出血患者围术期管理相关循证推荐总结^[63]

证据水平	推荐
1A	所有患者均应口服尼莫地平。(改善神经功能结局, 但不改善脑血管痉挛。其他钙拮抗剂的价值都是未确定的, 无论是口服还是静脉注射。)
1B	早期动脉瘤再出血的风险很高, 并且与不良结局相关。应尽早行破裂动脉瘤外科夹闭术或血管内栓塞术
1B	动脉瘤闭塞前, 应滴定式给药控制血压, 以平衡卒中、高血压相关的再出血以及维持脑灌注压的风险。
1B	下级医院应考虑将患者尽早转院到拥有经验丰富的脑血管外科医生、血管内介入专家以及多学科神经重症治疗团队的高级医疗中心。
1B	推荐维持体液平衡和正常循环血容量以预防迟发性脑缺血。
1B	推荐迟发性脑缺血患者维持一定的高血压状态, 除非基线血压升高或心脏状况不允许。
1B	急性有症状的脑积水应通过脑脊液分流 (侧脑室引流或腰椎穿刺引流, 具体取决于临床实际情况) 进行处理。
II aC	为降低再出血风险而进行的血压控制标准尚未确定, 但将收缩压降至 < 160mmHg 是合理的。
II aB	经颅多普勒超声是监测动脉痉挛的合理手段。
II aB	在急性期, 通过使用标准或高级的温度调节系统积极的将发热控制在正常体温是合理的目标。
II aB	有脑缺血风险的患者给予输注压积红细胞治疗贫血可能是合理的措施。最佳血红蛋白维持目标仍有待确定。
II aB	对于无法及时行动脉瘤手术、再出血的风险极高以及没有明确禁忌证的患者, 短期 (<72 小时) 使用氨甲环酸或氨基己酸治疗对于降低早期动脉瘤再出血风险是合理的。

* 上述推荐遵循美国心脏协会卒中委员会对治疗效果的确定性水平和证据类别进行分类的方法。此外, 表格没有完整列出美国心脏协会 / 美国卒中协会的所有推荐。作者在这里只列出了指南中与麻醉和围术期管理直接相关的部分推荐。关于完整的指南, 读者应该参考美国心脏协会 / 美国卒中协会出版的《卒中 2012》(PMID:22556195)

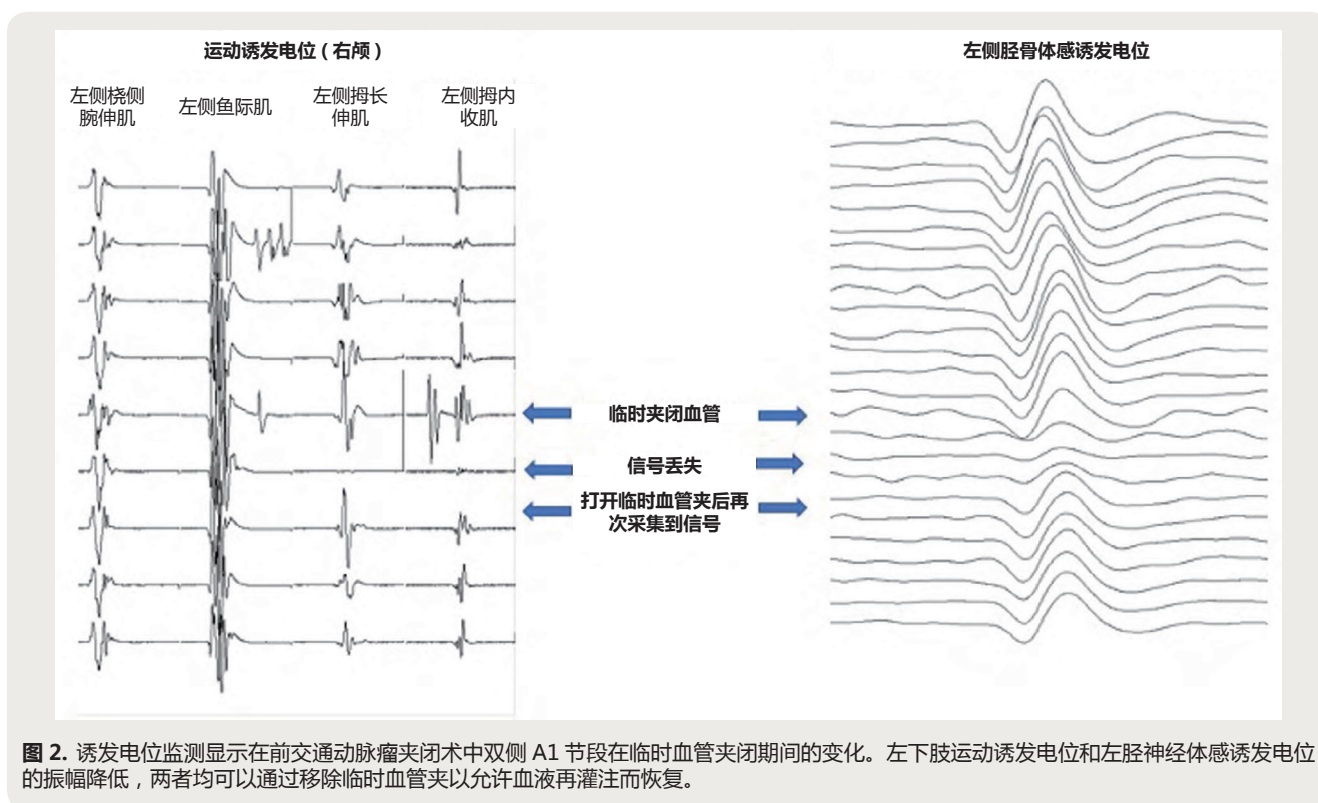


图 2. 诱发电位监测显示在前交通动脉瘤夹闭术中双侧 A1 节段在临时血管夹闭期间的变化。左下肢运动诱发电位和左胫神经体感诱发电位的振幅降低，两者均可以通过移除临时血管夹以允许血液再灌注而恢复。

上中枢传导时间延长至 10 ms 以上或脑皮质 N20 部分的振幅降低超过 50% 具有临床意义，这表明正在发生脑缺血^[134,137,138]。上述变化需要予以纠正，如移除/手动控制血管夹以恢复局部缺血区域的血供，调节牵开器和/或升高血压以预防术后神经功能缺损（图 2）。SSEP 监测在夹闭前循环动脉瘤时具有重要作用，因为 SSEPs 的振幅反映了大脑中动脉和大脑前动脉供血区域的灌注情况。一篇综述分析了 14 项研究共涉及超过 2,000 例患者的数据，结果发现 SSEP 监测预测脑卒中的特异度为 84.5%（95% CI, 76.3-90.3），敏感度为 56.8%（95% CI, 44.1-68.6）^[138]。此外，运动诱发电位在术中可以快速监测到皮层下缺血，特别是由动脉或较大的分支血管穿孔引起的单纯运动障碍^[139,140]。对于短暂的脑缺血，运动诱发电位信号通常会随着改变血管夹位置而恢复。重要的是，在深度麻醉期间，运动诱发电位振幅降低，而潜伏期增加。事实上，在 ECG 出现爆发抑制时，可能无法准确地记录运动诱发电位，从而限制了它的诊断准确性^[141,142]。

麻醉药物的选择

用于 aSAH 患者的理想麻醉药应该包括以下特点：
（1）降低脑代谢率；（2）避免颅内高压；（3）维持充足的脑血流；（4）维持血流动力学稳定；（5）提供

神经保护作用；（6）不干扰神经电生理监测；（7）易于滴定给药以达到适当的麻醉深度并可快速苏醒。显然，目前还不存在具有上述所有特性的单一麻醉药。静脉麻醉药和吸入麻醉药在药效学和药代学特性上有本质上的差异，但两者都可以谨慎地应用于 aSAH 患者。麻醉药物的选择应基于患者的神经功能状态、拟行术式（开颅手术或血管内介入治疗）、并存疾病以及神经电生理监测的需要。

如果 ICP 升高（整体缺血）或暂时性动脉闭塞（局部缺血）导致患者可能发生脑缺血，则避免任何可引起脑代谢需求增加的情况就显得尤为重要。脑血流量的减少加上脑代谢率的降低有利于防止术中发生脑水肿。丙泊酚可维持脑代谢率和脑血流之间的匹配度，而吸入麻醉药对脑血流具有剂量依赖性效应，尽管较高的剂量可以降低脑代谢率，但会增加脑血流量^[143]。吸入麻醉药在低于 1.0 MAC（最小肺泡浓度）的剂量时通常会降低脑血流量，但在较高浓度时会导致脑血管舒张，从而引起脑血流量和代谢之间的不匹配^[143]。这可能是有益处的，也可能是不利的。已证实高剂量地氟醚可提高 aSAH 患者的脑组织氧合，并改善高级别 aSAH 患者在临时血管夹闭期间的脑组织酸中毒^[28]。与此相反，在颅内容量增加（顺应性降低）的患者中，这种“奢侈

的灌注”会使脑水肿恶化^[144]。在相似的麻醉浓度下，异氟醚比七氟醚更易引起脑血管扩张^[145]。然而，我们可以采用过度通气来减弱吸入麻醉药的脑血管舒张效应。另一方面，丙泊酚麻醉下患者的低碳酸血症可能引起脑血管过度收缩和脑缺血^[146]。在患幕上肿瘤的患者中，接受丙泊酚与七氟醚或异氟醚麻醉的患者相比，前者 ICP 较低，而 CPP 较高^[144]。然而，另一项研究却指出静脉麻醉药和吸入麻醉药的颅内状况是相似的^[147]。一项关于 WFNS I-2 级的 aSAH 患者的动脉瘤夹闭术的研究对丙泊酚和地氟醚麻醉进行了比较，结果显示虽然接受地氟醚麻醉的患者术中颈静脉血氧饱和度更高，但在术中血流动力学、大脑松弛、苏醒或拔管时间方面二者没有差异^[148]。本质上，静脉和吸入麻醉作为平衡麻醉的一部分，均可以有效地提供理想的手术条件，特别是在 aSAH 分级较好的患者中。目前缺乏关于麻醉药对此类患者神经功能结局长期影响的数据。然而，根据生理学原理及避免脑血管扩张而抵消脑水肿的潜力，对于高级别 aSAH 伴 ICP 升高的患者，首选丙泊酚麻醉可能是有利的。

在选择麻醉药时应该考虑其他因素，例如其对诱发电位信号质量的影响。虽然吸入麻醉药导致 SSEPs 出现剂量依赖性的潜伏期延长和振幅下降，但是低于 1.0 MAC 的吸入麻醉药可以应用于监测皮层 SSEPs，而丙泊酚麻醉对 SSEPs 没有影响^[149]。尽管如此，如果预期要进行运动诱发电位监测，尤其是对于已有神经功能缺损的患者，即使低于 0.5 MAC 的地氟醚也适用于运动诱发电位监测，但采用丙泊酚麻醉可能是更好的选择^[150]。瑞芬太尼是一种实用的辅助药物，可提供强烈的镇痛作用，并有助于在运动诱发电位监测期间维持患者静止状态，尽管大多数阿片类药物药代动力学存在差异性，但在滴定给药时其对 ICP 和 CPP 的影响是相似的^[151,152]。通常不使用笑气麻醉，因其具有脑血管扩张效应，可增加脑血流以及脑血容量。若患者有颅内积气的证据（例如由侧脑室引流导致的^[153-155]），则应避免使用笑气。

右美托咪啶是一种 α_2 肾上腺素受体激动剂，是开颅手术的实用麻醉辅助药物^[156]。其潜在的优势包括减少麻醉药和阿片类药物的需求，减轻神经内分泌反应和血流动力学波动，减少降压药的使用，以及加快苏醒等^[157]。然而它可能会对诱发电位产生不利的影 响。在一项关于颅内肿瘤手术的研究中，实验组右美托咪啶在 10 分钟内的负荷剂量为 $0.5 \mu\text{g}/\text{kg}$ ，随后持续泵注速率为 $0.5 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$ ，相比于对照组会导致更频繁的运动诱发电位的假阳性改变^[158]。此外，右美托咪啶组

所需的经颅电刺激强度和重复率明显更高，这意味着尽管 SSEPs 未受影响，但难以从目标肌肉记录到足够的信号^[158]。有趣的是，在一项关于接受胸段脊髓肿瘤切除术患者的类似研究中，在丙泊酚-瑞芬太尼麻醉方案中加入相同剂量的右美托咪啶，对运动诱发电位和 SSEP 监测未产生任何不利影响^[159]。经颅运动诱发电位对右美托咪啶的易感性取决于药物的目标血药浓度。作为丙泊酚的辅助药物，右美托咪啶在目标血浆浓度为 $0.6-0.8 \text{ ng}/\text{ml}$ 时可显著减小经颅运动诱发电位的振幅^[160,161]。建议在诱发电位监测过程中谨慎使用右美托咪啶作为辅助药物，避免剂量大于 $0.4-0.5 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$ 。

单独使用氯胺酮会提高脑代谢率，因此历来在神经外科麻醉中其都不受欢迎。然而，目前研究者们对于其在包括 aSAH 在内的急性脑损伤患者中的应用产生了新的兴趣。目前认为，氯胺酮镇静用于 aSAH 患者是安全的。其可以降低 ICP，减少缩血管药的使用，减少脑梗死及播散去极化的发生^[162,163]。在动脉瘤夹闭术中，氯胺酮还可以安全地用作异氟醚麻醉的辅助药物，而对脑血流动力学无不利影响，包括 ICP 轻度增高的患者^[164]。将氯胺酮添加到背景麻醉药中可能会减弱其中枢神经“兴奋”的特性，并增加“麻醉深度”，这可通过 EEG 总能量下降而证实^[164]。鉴于氯胺酮具有镇痛和潜在的神经保护作用，其可以作为 aSAH 患者手术中的辅助药物，但是单次剂量可能会影响经颅运动诱发电位，故应该避免^[165]。

血流动力学管理

aSAH 患者血流动力学管理的目标取决于外科手术的进程。简而言之，麻醉科医师应该做到以下几点：

- (1) 在动脉瘤稳定之前避免血压升高；
- (2) 在临时夹闭供血血管期间使血压短暂的升高；
- (3) 动脉瘤稳定之后使血压恢复正常。在动脉瘤稳定之前，高血压会增加跨壁压（图 1），而导致再出血。因此，在置入颅骨钉、摆体位和手术刺激期间避免血压升高是至关重要的，这需要神经外科医师和麻醉科医师之间密切沟通。当前的推荐是将收缩压维持在 160 mmHg 以下^[63]。CPP 小于 70 mmHg 可能会增加高级别 aSAH 患者的脑缺血风险^[65,166]，因此相对的低血压也是不可取的。应使用易于滴定给药的药物控制血压，以平衡高血压相关再出血和脑缺血之间的风险^[63]。预防/治疗高血压的常见选择包括增加麻醉深度和应用镇痛药（芬太尼、瑞芬太尼）或降压药（艾司洛尔、尼卡地平）。颅骨钉置入点周围的局部浸润麻醉也是常用的方法。尽管如此，不同医生

之间目标血压的阈值似乎有相当大的差异^[167]。

手术过程中通常需要在载瘤动脉上放置临时血管夹，以便于准确放置永久性血管夹，但是上述操作会导致脑组织氧分压的下降和二氧化碳分压升高^[166]。为了确保临时夹闭期间处于“危险”的脑组织侧枝血管进行灌注，推荐患者血压比基线水平高 10%-20%。一旦动脉瘤成功夹闭，血压可以恢复正常。最近的一项研究分析了 1,099 例 aSAH 后接受手术夹闭或血管内栓塞术患者的数据，采用了标准麻醉方案，包括静脉麻醉、呼气末 CO₂ 分压在 35-45 mmHg、平均动脉压大于 80 mmHg，在动脉瘤稳定之前收缩压小于 180 mmHg，在动脉瘤稳定之后收缩压大于 220 mmHg^[168]。有趣的是，作者未发现术中低碳酸血症、低血压和高血压（呼气末 CO₂ 或平均动脉压阈值的曲线下时间加权平均面积）与患者出院时的神经功能结局之间存在任何联系^[168]。然而，正如作者自己所澄清的，这项研究不支持放弃严格的通气和血压管理理念，因为该研究中伴有极端生理值的特殊患者很少^[168]。重要的是，尽管过去曾使用控制性降压以便夹闭动脉瘤，但由于存在神经功能缺损的风险，故不再推荐使用此方法^[169,170]。

ICP 管理和大脑松弛

aSAH 时，出血和急性脑积水可导致颅内高压和“脑水肿”。为了便于动脉瘤的术野暴露，并避免出现与大脑弹性回缩力相关的脑损伤风险，提供“大脑松弛”状态至关重要。术中大脑松弛和控制 ICP 的标准策略包括：

1. 维持足够的麻醉深度和镇痛，优化血流动力学参数（避免充血）
2. 选择合适的麻醉药及剂量（小于 1.0 MAC 的吸入麻醉药；若预计会发生脑水肿，则应使用静脉麻醉药）
3. 最佳的体位（头高位，避免颈部过度弯曲或旋转，以促进脑静脉回流）
4. 控制通气以维持正常二氧化碳分压，如果其他降低 ICP 的方法无效，则可中度降低二氧化碳分压（PaCO₂ 30-35 mmHg），甚至 PaCO₂ 短时间内低于 30 mmHg
5. 静脉输注甘露醇
6. 静脉输注高渗盐水
7. 静脉注射速尿
8. CSF 引流

9. 静脉推注丙泊酚 / 硫喷妥钠产生爆发抑制

过度通气的时机选择很重要。在打开硬脑膜之前不能进行过度通气，因为由此导致的跨壁压增加（图 1）会诱发再出血。高渗盐水可增加低级别 aSAH 患者的脑血流量，并显著改善脑的氧合^[171]。幕上肿瘤手术的相关数据表明，使用 3% 的高渗盐水比使用 20% 的甘露醇更能有效地降低 ICP 并使大脑缩小^[172-174]。类似的，一些随机对照研究的 meta 分析发现高渗盐水比甘露醇有更好的脑松弛效应，包括 aSAH 等多种适应证的开颅手术^[175,176]。然而，在针对 aSAH 患者进行的 5 项小型研究的 meta 分析中，发现高渗盐水在降低高 ICP 方面与甘露醇效果相当^[177]。本质上，在动脉瘤手术中甘露醇和高渗盐水都可以应用。最后，CSF 引流是快速降低 ICP 的有效方法，但应谨慎使用。硬脑膜封闭时过度引流 CSF 可能导致跨壁压突然升高，增加再出血的风险。

临时夹闭血管和神经保护

在载瘤动脉上放置临时血管夹，可以减少通过动脉瘤的血流量，便于术者解剖并在瘤颈处精确放置永久性血管夹，同时避免动脉瘤的破裂。然而，这可导致下游脑组织存在潜在的缺血风险。在大脑中动脉供血区域无缺血的情况下，临时血管夹可应用长达 10 分钟^[136]。在临时夹闭血管的过程中防止缺血性损伤的潜在策略包括（1）避免长时间临时夹闭血管（通常大于 10 分钟）；（2）术中神经电生理监测，以提示缺血引起的信号变化并指导再灌注治疗；（3）在临时夹闭血管期间降低大脑代谢需求（如爆发抑制、低体温）；（4）诱发高血压以保证侧支循环。

药物诱发的 EEG 爆发抑制可降低脑代谢率，对临时夹闭期间的脑缺血具有神经保护作用，这一观点还未得到充分证实。然而，如果临时阻断血流的时间超过 10 分钟，可滴定式静脉注射戊巴比妥、丙泊酚或依托咪酯以实现 EEG 爆发抑制，已有研究证实这可减少术后影像中的新发脑梗死灶^[136,178]。在一项针对 20 例患者进行的小型研究中，分别应用硫喷妥钠或地氟醚产生爆发抑制后进行临时血管夹闭，结果发现地氟醚可以更好地维持缺血区的脑氧合，这可能是由于其具有脑血管舒张作用^[179]。然而，动脉瘤外科术中低体温试验（Intraoperative Hypothermia for Aneurysm Surgery Trial, IHAST）的事后分析并未发现药理学保护机制能够影响到行临时血管夹闭患者的近期和远期神经功能结局。虽然使用了硫喷妥钠或依托咪酯进行神经保护，但临时夹

闭血管的持续时间若超过 20 分钟, 则患者预后不佳^[180]。虽然不需要常规使用额外的药物来诱导爆发抑制, 但其对于侧支循环不丰富的高级别 aSAH 及复杂动脉瘤, 且预期需要延长临时夹闭时间的患者可能是有利的, 同时还应避免推注药物所引起的低血压。当高剂量的硫喷妥钠用于爆发抑制时, 心室功能良好的患者可以保持血流动力学稳定^[181]。据报道, 在用丙泊酚诱导 EEG 爆发抑制时, 曾出现心肌抑制以及平均动脉压降低 20% 的情况^[181,182]。依托咪酯在诱导爆发抑制的剂量时也可导致低血压^[183]。虽然没有确切的数据, 但是术中预计需要延长临时的血管阻断时间时, 使血压升高是合理的^[63]。在临时夹闭血管期间, 通常使患者的血压高于麻醉诱导前基线值的 10%-20%, 以促进侧支循环的血液流入有缺血风险的区域。诱发电位监测通常可以提醒外科和麻醉团队, 可通过打开临时血管夹或升高全身血压来实现再灌注。

有学者提出诱发低体温以减少暂时性血管夹闭过程中脑的代谢需求是一种有意义的神经保护策略。然而, 一项纳入 1,001 例 WFNS I - III 级患者的 IHAST, 随机将患者分为术中低体温组 (目标温度 33°C, 应用体表降温) 和正常体温组 (目标温度 36.5°C), 结果并未观察到低体温对改善患者神经功能结局具有优势^[184]。事实上, 术后菌血症在低体温组中更为常见^[184]。此外, 事后分析也并未发现低体温对需要临时血管封闭的患者有任何优势^[183]。因此, 不推荐对分级较好的 aSAH 患者应用术中低体温行神经保护, 但在某些病例中可以作为一种选择^[63]。重要的是, 体温过高对患者是有害的, 应当予以避免。

动脉瘤手术期间, 目前已经提出了多种其他药物用于脑保护, 但尚无可以明确改善结局的药物^[185,186]。麻醉科医师的关注点应该是优化生理功能。动脉瘤夹闭术中血糖升高超过 129 mg/dL 时可增加认知功能改变的风险, 而超过 152 mg/dL 时可增加神经功能缺损的风险^[187]。研究表明, 因多种适应证而接受开颅手术的神经外科患者人群中, 术中血糖高于 180 mg/dL 是术后新发复合感染的独立危险因素^[188]。动脉瘤夹闭术后的强化胰岛素治疗似乎可以降低感染率, 但严格控制血糖对血管痉挛、神经功能结局和死亡率的获益仍存在疑问^[189]。事实上, 这可能导致医源性低血糖^[190]。当前的指南推荐预防术中高血糖, 但没有建议设置特定的血糖阈值^[63]。推荐在麻醉中定期监测血糖, 并及时按需给予胰岛素治疗, 以维持患者血糖值在 80-180 mg/dl。

腺苷诱导的暂时性血流中断

由于动脉瘤的位置不佳或难以观察到其近端动脉, 所以临时夹闭血管有时不可行。在这种情况下, 使用腺苷暂时中断动脉瘤的血流可以使动脉瘤内的压力下降, 以便决定永久性血管夹的最佳位置^[191,192]。然而, 与临时的夹闭血管后仅减少动脉瘤的血供不同, 腺苷会导致整体脑血流的下降。因此, 腺苷应在与外科医生密切沟通后使用, 以最大限度地减少整体脑血流下降的持续时间。腺苷是一种变传导性和变时性药物, 其起效快, 作用时间短, 且可使心动过缓进展为短暂的心搏骤停。腺苷诱导心搏骤停的持续时间呈剂量依赖性, 并且是可变的^[191,192], 0.29-0.44 mg/kg 的剂量大约可引起 57 (范围 26-105) 秒中等程度的血压下降^[191,192]。血流中断后, 动脉瘤内的压力立即下降, 此时外科医生可以安全地进行解剖并暴露动脉瘤。事实上, 即使在心脏活动恢复后, 当血压尚未恢复正常而维持在深度-中度低血压范围时, 外科医生也可以继续在动脉瘤附近进行手术操作。当循环恢复至基线水平后, 如果有必要可追加使用腺苷, 但可能需要增加剂量。患有冠脉疾病或心脏传导系统异常, 及气道高反应性的患者最好避免使用腺苷。血流停止后至心律恢复期间, 可能会出现短暂的心律失常, 包括心房颤动、室性心动过速或心房扑动。虽然超声心动图未显示出心功能不全, 但在心电图上可能看到 ST 段压低, 以及术后肌钙蛋白水平可能升高^[193]。对于经验丰富的麻醉科医师, 在无冠状动脉疾病的行动脉瘤夹闭术患者中, 应用腺苷诱发的暂时性血流停止是安全的^[194-196]。此外, 在手术过程中动脉瘤意外破裂时, 腺苷也可用于控制出血。腺苷诱发的血流停止可提供清晰的手术野, 使外科医生可以从源头上控制出血^[197,198]。

快速心室起搏

另一种用于复杂动脉瘤夹闭术的新技术是快速心室起搏, 其可以诱发室性心动过速, 并且由于心率加快和房室同步性缺失, 使得心室充盈受限。心尖刺激可引起心室收缩障碍, 进而导致心室收缩力下降。此技术可以减少每搏量和心输出量, 导致血压下降而不引起心搏骤停, 这使得外科医师可以解剖动脉瘤周围并夹闭。与腺苷相比, 快速心室起搏可以更好地控制起搏开始的时间、起搏时长以及可控地诱发血流量/血压降低^[199,200]。但是, 考虑到脑血流量的整体减少, 应尽量缩短快速心室起搏的持续时间, 以避免脑缺血。该技术是在 X 线透视引导下通过颈内静脉将双极起搏电极植入右心室, 并放置体外除颤电极。起始的起搏心率为 180 次/分, 并逐渐

调整以达到预期效果^[199,200]。快速心室起搏主要应用于未破裂动脉瘤术中^[201]。其不适用于冠心病和心律失常的患者,此外在aSAH患者中应用的安全性尚未确定^[202]。

由于其复杂的操作、较高的并发症发生率以及包括血管内介入法在内的其他创新治疗方法的应用等,动脉瘤手术目前很少采用深低温停循环进行^[202]。

血管痉挛与迟发性脑缺血

脑血管痉挛是aSAH的致命性并发症。其通常是由于出血后3-14天内大血管和微血管发生了痉挛,有时症状可以持续长达21天。大多数动脉瘤已在早期未发生血管痉挛时经治疗后稳定,但偶然情况下当aSAH的临床表现延迟出现时,血管痉挛可能已经发生。高达70%-90%的患者可在血管造影时观察到血管痉挛^[203,204]。然而,症状性血管痉挛仅影响约三分之一的患者^[205]。血管痉挛最令人担忧的并发症是迟发性脑缺血,这可导致脑梗死,但迟发性脑缺血也可发生于无血管痉挛的患者^[206-209]。脑血管痉挛是由血管舒张因子和收缩因子(如内皮素-1)的表达不平衡以及相关的钙刺激引起的。其可与脑自主调节功能受损以及相关的ICP升高共同导致脑缺血和脑梗死。尽管在脑血管造影中,口服尼莫地平没有表现出改善血管痉挛的作用,但其是目前已知的唯一能减少迟发性脑缺血发生的药物^[70-75]。目前治疗血管痉挛的主要方法是液体复苏以避免低血容量,以及使用缩血管药或强心药诱发血压升高^[210]。对上述干预措施效果不佳的患者,可尝试进行血管内介入治疗,包括超选择性动脉内注射血管舒张药或血管成形术,上述操作通常均需要麻醉^[211-214]。在这些病例中,麻醉管理的主要目标是继续进行重症监护治疗;特别是继续对血管痉挛进行药物治疗、升高血压、并防止动脉给予血管舒张药后导致的低血压^[215-217]。麻醉科医师应提前预判并准备好在血管介入治疗期间快速处理血压骤降。关于迟发性脑缺血重症监护和治疗的详细内容不在本综述讨论范围内。

总结

动脉瘤性蛛网膜下腔出血是有明显颅外后遗症的神经科急症。在快速稳定患者的病情后,需要通过神经外科夹闭术或血管内栓塞术进行早期最佳的治疗。关于麻醉药物对动脉瘤性蛛网膜下腔出血患者远期结局影响的相关数据非常少且不充分。最佳麻醉技术的选择取决于患者特征、动脉瘤性蛛网膜下腔出血的严重程度、治疗

计划以及监测等。成功的围手术期管理需要遵循以下原则,麻醉药的神经药理,优化全身生理机能及熟悉特定的技术,包括但不限于诱发电位监测、爆发抑制、临时血管夹闭、侧脑室引流的管理、腺苷诱发心搏骤停以及快速心室起搏等。

致谢

Acknowledgments

The author thanks James G. Hecker, Ph.D., M.D., Department of Anesthesiology and Pain Medicine, University of Washington, Seattle, Washington, for valuable inputs in article preparation and for proofreading.

资助

Research Support

Dr. Sharma receives support from Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ; Rockville, Maryland) grant No. 5 R18 HS026690-02 (Improving Patient Safety in Subarachnoid Hemorrhage Using Transcranial Doppler Simulation for Bedside Diagnosis of Cerebral Vasospasm).

利益冲突

Competing Interests

Dr. Sharma is an editorial board member (Journal of Neurosurgical Anesthesiology) and President of the Society for Neuroscience in Anesthesiology and Critical Care (SNACC; Richmond, Virginia). He also receives honorarium from Wolters Kluwer (Philadelphia, Pennsylvania) for UpToDate.

通信地址

Correspondence

Address correspondence to Dr. Sharma: Harborview Medical Center, 325 9th Avenue, Box 359724, Seattle, Washington 98104. dsharma@uw.edu. Anesthesiology's articles are made freely accessible to all readers, for personal use only, 6 months from the cover date of the issue.

参考文献

References

1. Truelsen T, Bonita R, Duncan J, Anderson NE, Mee E: Changes in subarachnoid hemorrhage mortality, incidence, and case fatality in New Zealand between 1981-1983 and 1991-1993. *Stroke* 1998; 29:2298-303
2. Feigin VL, Norrving B, Mensah GA: Global burden of stroke. *Circ Res* 2017; 120:439-48
3. Benjamin EJ, Blaha MJ, Chiuve SE, Cushman M, Das SR, Deo R, de Ferranti SD, Floyd J, Fornage M, Gillespie C, Isasi CR, Jiménez MC, Jordan LC, Judd SE, Lackland D, Lichtman JH, Lisabeth L, Liu S, Longenecker CT, Mackey RH, Matsushita K, Mozaffarian D, Mussolino ME, Nasir K, Neumar RW, Palaniappan L, Pandey DK, Thiagarajan RR, Reeves MJ, Ritchey M, Rodriguez CJ, Roth

- GA, Rosamond WD, Sasson C, Towfighi A, Tsao CW, Turner MB, Virani SS, Voeks JH, Willey JZ, Wilkins JT, Wu JH, Alger HM, Wong SS, Muntner P; American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee: Heart disease and stroke statistics-2017 update: A report from the American Heart Association. *Circulation* 2017; 135:e146–603
4. Krishnamurthi RV, Feigin VL, Forouzanfar MH, Mensah GA, Connor M, Bennett DA, Moran AE, Sacco RL, Anderson LM, Truelsen T, O'Donnell M, Venketasubramanian N, Barker-Collo S, Lawes CM, Wang W, Shinohara Y, Witt E, Ezzati M, Naghavi M, Murray C; Global Burden of Diseases, Injuries, Risk Factors Study 2010 (GBD 2010); GBD Stroke Experts Group. Global and regional burden of first-ever ischaemic and haemorrhagic stroke during 1990-2010: Findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet Glob Health* 2013;1:e259–81
 5. Vlak MH, Algra A, Brandenburg R, Rinkel GJ: Prevalence of unruptured intracranial aneurysms, with emphasis on sex, age, comorbidity, country, and time period: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol* 2011; 10:626–36
 6. Feigin VL, Lawes CM, Bennett DA, Barker-Collo SL, Parag V: Worldwide stroke incidence and early case fatality reported in 56 population-based studies: A systematic review. *Lancet Neurol* 2009; 8:355–69
 7. Shea AM, Reed SD, Curtis LH, Alexander MJ, Villani JJ, Schulman KA: Characteristics of nontraumatic subarachnoid hemorrhage in the United States in 2003. *Neurosurgery* 2007; 61:1131–7; discussion 1137–8
 8. de Rooij NK, Linn FH, van der Plas JA, Algra A, Rinkel GJ: Incidence of subarachnoid haemorrhage: a systematic review with emphasis on region, age, gender and time trends. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007; 78:1365–72
 9. Grasso G, Alafaci C, Macdonald RL: Management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: State of the art and future perspectives. *Surg Neurol Int* 2017; 8:11
 10. Hop JW, Rinkel GJ, Algra A, van Gijn J: Case-fatality rates and functional outcome after subarachnoid hemorrhage: a systematic review. *Stroke* 1997; 28:660–4
 11. Wiebers DO, Piepgras DG, Meyer FB, Kallmes DF, Meissner I, Atkinson JL, Link MJ, Brown RD Jr: Pathogenesis, natural history, and treatment of unruptured intracranial aneurysms. *Mayo Clin Proc* 2004; 79:1572–83
 12. Pirson Y, Chauveau D, Torres V: Management of cerebral aneurysms in autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13:269–76
 13. Irazabal MV, Huston J III, Kubly V, Rossetti S, Sundsbak JL, Hogan MC, Harris PC, Brown RD Jr, Torres VE: Extended follow-up of unruptured intracranial aneurysms detected by presymptomatic screening in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6:1274–85
 14. Norrgård O, Angquist KA, Fodstad H, Forsell A, Lindberg M: Intracranial aneurysms and heredity. *Neurosurgery* 1987; 20:236–9
 15. Ruigrok YM, Rinkel GJ: From GWAS to the clinic: Risk factors for intracranial aneurysms. *Genome Med* 2010; 2:61
 16. Mackey J, Brown RD Jr, Moomaw CJ, Sauerbeck L, Hornung R, Gandhi D, Woo D, Kleindorfer D, Flaherty ML, Meissner I, Anderson C, Connolly ES, Rouleau G, Kallmes DF, Torner J, Huston J III, Broderick JP; FIA and ISUIA Investigators: Unruptured intracranial aneurysms in the Familial Intracranial Aneurysm and International Study of Unruptured Intracranial Aneurysms cohorts: Differences in multiplicity and location. *J Neurosurg* 2012; 117:60–4
 17. Peters DG, Kassam A, St Jean PL, Yonas H, Ferrell RE: Functional polymorphism in the matrix metalloproteinase-9 promoter as a potential risk factor for intracranial aneurysm. *Stroke* 1999; 30:2612–6
 18. Kim SC, Singh M, Huang J, Prestigiacomo CJ, Winfree CJ, Solomon RA, Connolly ES Jr: Matrix metalloproteinase-9 in cerebral aneurysms. *Neurosurgery* 1997; 41:642–66; discussion 646–7
 19. Alg VS, Ke X, Grieve J, Bonner S, Walsh DC, Bulters D, Kitchen N, Houlden H, Werring DJ; Genetics and Observational Subarachnoid Haemorrhage (GOSH) Study Investigators: Association of functional MMP-2 gene variant with intracranial aneurysms: case-control genetic association study and meta-analysis. *Br J Neurosurg* 2018; 32:255–9
 20. Broderick JP, Brown RD Jr, Sauerbeck L, Hornung R, Huston J III, Woo D, Anderson C, Rouleau G, Kleindorfer D, Flaherty ML, Meissner I, Foroud T, Moomaw EC, Connolly ES; FIA Study Investigators: Greater rupture risk for familial as compared to sporadic unruptured intracranial aneurysms. *Stroke* 2009; 40:1952–7
 21. Weir B: Patients with small, asymptomatic, unruptured intracranial aneurysms and no history of subarachnoid hemorrhage should be treated conservatively: Against. *Stroke* 2005; 36:410–1
 22. Wiebers DO, Whisnant JP, Huston J III, Meissner I, Brown RD Jr, Piepgras DG, Forbes GS, Thielen K, Nichols D, O'Fallon WM, Peacock J, Jaeger L, Kassell NF, Kongable-Beckman GL, Torner JC; International Study of Unruptured Intracranial Aneurysms Investigators: Unruptured intracranial aneurysms: Natural history, clinical outcome, and risks of surgical and endovascular treatment. *Lancet* 2003; 362:103–10
 23. Hirsch KG, Froehler MT, Huang J, Ziai WC: Occurrence of perimesencephalic subarachnoid hemorrhage during pregnancy. *Neurocrit Care* 2009; 10:339–43
 24. Tiel Groenestege AT, Rinkel GJ, van der Bom JG, Algra A, Klijn CJ: The risk of aneurysmal subarachnoid hemorrhage during pregnancy, delivery, and the puerperium in the Utrecht population: Case-crossover study and standardized incidence ratio estimation. *Stroke* 2009; 40:1148–51
 25. Welch TL, Brinjikji W, Lanzino G, Lanier WL: Realtime cineangiography visualization of cerebral aneurysm rupture in an awake patient: Anatomic, physiological, and functional correlates. *Mayo Clin Proc* 2017; 92:1445–51
 26. Eng CC, Lam AM, Byrd S, Newell DW: The diagnosis and management of a perianesthetic cerebral aneurysmal rupture aided with transcranial Doppler ultrasonography. *Anesthesiology* 1993; 78:191–4
 27. Rozet I, Newell DW, Lam AM: Intraoperative jugular bulb desaturation during acute aneurysmal rupture. *Can J Anaesth* 2006; 53:97–100
 28. Hoffman WE, Wheeler P, Edelman G, Charbel FT, Torres NJ, Ausman JI: Hypoxic brain tissue following subarachnoid hemorrhage. *Anesthesiology* 2000; 92:442–6
 29. Suhardja A: Mechanisms of disease: roles of nitric oxide and endothelin-1 in delayed cerebral vasospasm produced by aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2004; 1:110–6; quiz 2 p following 116
 30. Macdonald RL, Schweizer TA: Spontaneous subarachnoid haemorrhage. *Lancet* 2017; 389:655–66
 31. Fujii M, Yan J, Rolland WB, Soejima Y, Caner B, Zhang JH: Early brain injury, an evolving frontier in subarachnoid hemorrhage research. *Transl Stroke Res* 2013; 4:432–6
 32. Kusaka G, Ishikawa M, Nanda A, Granger DN, Zhang JH: Signaling pathways for early brain injury after subarachnoid hemorrhage. *J Cereb Blood Flow Metab* 2004; 24:916–25
 33. Geraghty JR, Testai FD: Delayed cerebral ischemia after subarachnoid hemorrhage: Beyond vasospasm and towards a multifactorial pathophysiology. *Curr Atheroscler Rep* 2017; 19:50

34. Hop JW, Rinkel GJ, Algra A, van Gijn J: Initial loss of consciousness and risk of delayed cerebral ischemia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 1999; 30:2268–71
35. Pinto AN, Canhao P, Ferro JM: Seizures at the onset of subarachnoid haemorrhage. *J Neurol* 1996; 243:161–4
36. Hart RG, Byer JA, Slaughter JR, Hewett JE, Easton JD: Occurrence and implications of seizures in subarachnoid hemorrhage due to ruptured intracranial aneurysms. *Neurosurgery* 1981; 8:417–21
37. Rhoney DH, Tipps LB, Murry KR, Basham MC, Michael DB, Coplin WM: Anticonvulsant prophylaxis and timing of seizures after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurology* 2000; 55:258–65
38. Ibrahim GM, Fallah A, Macdonald RL: Clinical, laboratory, and radiographic predictors of the occurrence of seizures following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 2013; 119:347–52
39. Hunt WE, Hess RM: Surgical risk as related to time of intervention in the repair of intracranial aneurysms. *J Neurosurg* 1968; 28:14–20
40. Report of World Federation of Neurological Surgeons Committee on a Universal Subarachnoid Hemorrhage Grading Scale. *J Neurosurg* 1988; 68:985–6
41. Hunt WE, Kosnik EJ: Timing and perioperative care in intracranial aneurysm surgery. *Clin Neurosurg* 1974; 21:79–89
42. Fisher CM, Kistler JP, Davis JM: Relation of cerebral vasospasm to subarachnoid hemorrhage visualized by computerized tomographic scanning. *Neurosurgery* 1980; 6:1–9
43. Claassen J, Bernardini GL, Kreiter K, Bates J, Du YE, Copeland D, Connolly ES, Mayer SA: Effect of cisternal and ventricular blood on risk of delayed cerebral ischemia after subarachnoid hemorrhage: The Fisher scale revisited. *Stroke* 2001; 32:2012–20
44. de Oliveira Manoel AL, Jaja BN, Germans MR, Yan H, Qian W, Kouzmina E, Marotta TR, Turkel-Parrella D, Schweizer TA, Macdonald RL; SAHIT collaborators: The VASOGRADE: A simple grading scale for prediction of delayed cerebral ischemia after subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 2015; 46:1826–31
45. Ogilvy CS, Carter BS: A proposed comprehensive grading system to predict outcome for surgical management of intracranial aneurysms. *Neurosurgery* 1998; 42:959–68; discussion 968–70
46. Lawton MT, Vates GE: Subarachnoid Hemorrhage. *N Engl J Med* 2017; 377:257–66
47. Doerfler S, Faerber J, McKhann GM, Elliott JP, Winn HR, Kumar M, Levine J, Le Roux PD: The incidence and impact of secondary cerebral insults on outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *World Neurosurg* 2018; 114:e483–94
48. Ramakrishna R, Stiefel M, Udoetuk J, Udoteuk J, Spiotta A, Levine JM, Kofke WA, Zager E, Yang W, Leroux P: Brain oxygen tension and outcome in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 2008; 109:1075–82
49. Yokoyama S, Hifumi T, Okazaki T, Noma T, Kawakita K, Tamiya T, Minamino T, Kuroda Y: Association of abnormal carbon dioxide levels with poor neurological outcomes in aneurysmal subarachnoid hemorrhage: A retrospective observational study. *J Intensive Care* 2018; 6:83
50. Gigante P, Hwang BY, Appelboom G, Kellner CP, Kellner MA, Connolly ES: External ventricular drainage following aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Br J Neurosurg* 2010; 24:625–32
51. Gambardella G, De Blasi F, Caruso G, Zema A, Turiano F, Collufio D: Intracranial pressure, cerebral perfusion pressure, and SPECT in the management of patients with SAH Hunt and Hess grades I-II. *Acta Neurochir Suppl* 1998; 71:215–8
52. Mack WJ, King RG, Ducruet AF, Kreiter K, Mocco J, Maghoub A, Mayer S, Connolly ES Jr: Intracranial pressure following aneurysmal subarachnoid hemorrhage: Monitoring practices and outcome data. *Neurosurg Focus* 2003; 14:e3
53. Hasan D, Vermeulen M, Wijndicks EF, Hijdra A, van Gijn J: Management problems in acute hydrocephalus after subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 1989; 20:747–53
54. Corsten L, Raja A, Guppy K, Roitberg B, Misra M, Alp MS, Charbel F, Debrun G, Ausman J: Contemporary management of subarachnoid hemorrhage and vasospasm: The UIC experience. *Surg Neurol* 2001; 56:140–8; discussion 148–50
55. Cagnazzo F, Gambacciani C, Morganti R, Perrini P: Aneurysm rebleeding after placement of external ventricular drainage: a systematic review and meta-analysis. *Acta Neurochir (Wien)* 2017; 159:695–704
56. Lozier AP, Sciaccia RR, Romagnoli MF, Connolly ES Jr: Ventriculostomy-related infections: A critical review of the literature. *Neurosurgery* 2002; 51:170–81; discussion 181–2
57. Lele AV, Mills B, Qiu Q, Schloerkerkemper N, Naik BI, Williams J, Venkat-Raghavan L, Vavilala MS; EVD Aware Study Collaborators: International Multicenter Survey of Perioperative Management of External Ventricular Drains: Results of the EVD Aware Study. *J Neurosurg Anesthesiol* 2020; 32:132–9
58. Lele AV, Hoefnagel AL, Schloerkerkemper N, Wyler DA, Chaikittisilpa N, Vavilala MS, Naik BI, Williams JH, Venkat Raghavan L, Koerner IP; Representing SNACC Task Force for Developing Guidelines for Perioperative Management of External Ventricular and Lumbar Drains: Perioperative management of adult patients with external ventricular and lumbar drains: Guidelines from the Society for Neuroscience in Anesthesiology and Critical Care. *J Neurosurg Anesthesiol* 2017; 29:191–210
59. Kassell NF, Torner JC: Aneurysmal rebleeding: A preliminary report from the Cooperative Aneurysm Study. *Neurosurgery* 1983; 13:479–81
60. Naidech AM, Janjua N, Kreiter KT, Ostapkovich ND, Fitzsimmons BF, Parra A, Commichau C, Connolly ES, Mayer SA: Predictors and impact of aneurysm rebleeding after subarachnoid hemorrhage. *Arch Neurol* 2005; 62:410–6
61. Ohkuma H, Tsurutani H, Suzuki S: Incidence and significance of early aneurysmal rebleeding before neurosurgical or neurological management. *Stroke* 2001; 32:1176–80
62. Matsuda M, Watanabe K, Saito A, Matsumura K, Ichikawa M: Circumstances, activities, and events precipitating aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2007; 16:25–9
63. Connolly ES Jr, Rabinstein AA, Carhuapoma JR, Derdeyn CP, Dion J, Higashida RT, Hoh BL, Kirkness CJ, Naidech AM, Ogilvy CS, Patel AB, Thompson BG, Vespa P; American Heart Association Stroke Council; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Cardiovascular Nursing; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; Council on Clinical Cardiology: Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: A guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2012; 43:1711–37
64. Wijndicks EF, Vermeulen M, Murray GD, Hijdra A, van Gijn J: The effects of treating hypertension following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Clin Neurol Neurosurg* 1990; 92:111–7
65. Schmidt JM, Ko SB, Helbok R, Kurtz P, Stuart RM, Presciutti M, Fernandez L, Lee K, Badjatia N, Connolly ES, Claassen J, Mayer SA: Cerebral perfusion pressure thresholds for brain tissue hypoxia and metabolic crisis after poor-grade subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 2011; 42:1351–6
66. Frontera JA, Lewin JJ III, Rabinstein AA, Aisiku IP, Alexandrov AW, Cook AM, del Zoppo GJ, Kumar MA, Peerschke EI, Stiefel MF, Teitelbaum JS, Wartenberg KE, Zerfoss CL: Guideline for reversal of antithrombotics in intracranial hemorrhage: A statement for healthcare

- professionals from the Neurocritical Care Society and Society of Critical Care Medicine. *Neurocrit Care* 2016; 24:6–46
67. Starke RM, Kim GH, Fernandez A, Komotar RJ, Hickman ZL, Otten ML, Ducruet AF, Kellner CP, Hahn DK, Chwajol M, Mayer SA, Connolly ES Jr: Impact of a protocol for acute antifibrinolytic therapy on aneurysm rebleeding after subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 2008; 39:2617–21
 68. Naidech AM, Kreiter KT, Janjua N, Ostapkovich N, Parra A, Commichau C, Connolly ES, Mayer SA, Fitzsimmons BF: Phenytoin exposure is associated with functional and cognitive disability after subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 2005; 36:583–7
 69. Raper DM, Starke RM, Komotar RJ, Allan R, Connolly ES Jr: Seizures after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: A systematic review of outcomes. *World Neurosurg* 2013; 79:682–90
 70. Allen GS, Ahn HS, Preziosi TJ, Battye R, Boone SC, Boone SC, Chou SN, Kelly DL, Weir BK, Crabbe RA, Lavik PJ, Rosenbloom SB, Dorsey FC, Ingram CR, Mellits DE, Bertsch LA, Boisvert DP, Hundley MB, Johnson RK, Strom JA, Transou CR: Cerebral arterial spasm—A controlled trial of nimodipine in patients with subarachnoid hemorrhage. *N Engl J Med* 1983; 308:619–24
 71. Petruk KC, West M, Mohr G, Weir BK, Benoit BG, Gentili F, Disney LB, Khan MI, Grace M, Holness RO: Nimodipine treatment in poor-grade aneurysm patients: Results of a multicenter double-blind placebo-controlled trial. *J Neurosurg* 1988; 68:505–17
 72. Pickard JD, Murray GD, Illingworth R, Shaw MD, Teasdale GM, Foy PM, Humphrey PR, Lang DA, Nelson R, Richards P: Effect of oral nimodipine on cerebral infarction and outcome after subarachnoid haemorrhage: British aneurysm nimodipine trial. *BMJ* 1989; 298:636–42
 73. Barker FG II, Ogilvy CS: Efficacy of prophylactic nimodipine for delayed ischemic deficit after subarachnoid hemorrhage: A metaanalysis. *J Neurosurg* 1996; 84:405–14
 74. Ohman J, Heiskanen O: Effect of nimodipine on the outcome of patients after aneurysmal subarachnoid hemorrhage and surgery. *J Neurosurg* 1988; 69:683–6
 75. Dorhout Mees SM, Rinkel GJ, Feigin VL, Algra A, van den Bergh WM, Vermeulen M, van Gijn J: Calcium antagonists for aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(3):CD000277
 76. Kieninger M, Gruber M, Knott I, Dettmer K, Oefner PJ, Bele S, Wendl C, Tuemmler S, Graf B, Eissnert C: Incidence of arterial hypotension in patients receiving peroral or continuous intra-arterial nimodipine after aneurysmal or perimesencephalic subarachnoid hemorrhage. *Neurocrit Care* 2019; 31:32–9
 77. Sandow N, Diesing D, Sarrafzadeh A, Vajkoczy P, Wolf S: Nimodipine dose reductions in the treatment of patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurocrit Care* 2016; 25:29–39
 78. Hernández-Durán S, Mielke D, Rohde V, Malinova V: Does nimodipine interruption due to high catecholamine doses lead to a greater incidence of delayed cerebral ischemia in the setting of aneurysmal subarachnoid hemorrhage? *World Neurosurg* 2019; 132:e834–40
 79. Andaluz N, Zuccarello M: Recent trends in the treatment of cerebral aneurysms: analysis of a nationwide inpatient database. *J Neurosurg* 2008; 108:1163–9
 80. Cross DT III, Tirschwell DL, Clark MA, Tuden D, Derdeyn CP, Moran CJ, Dacey RG Jr: Mortality rates after subarachnoid hemorrhage: Variations according to hospital case volume in 18 states. *J Neurosurg* 2003; 99:810–7
 81. McNeill L, English SW, Borg N, Matta BF, Menon DK: Effects of institutional caseload of subarachnoid hemorrhage on mortality: A secondary analysis of administrative data. *Stroke* 2013; 44:647–52
 82. Varelas PN, Schultz L, Conti M, Spanaki M, Genarrelli T, Haccin-Bey L: The impact of a neuro-intensivist on patients with stroke admitted to a neurosciences intensive care unit. *Neurocrit Care* 2008; 9:293–9
 83. Lindgren A, Vergouwen MD, van der Schaaf I, Algra A, Wermer M, Clarke MJ, Rinkel GJ: Endovascular coiling versus neurosurgical clipping for people with aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 8:CD003085
 84. Molyneux A, Kerr R, Stratton I, Sandercock P, Clarke M, Shrimpton J, Holman R; International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) Collaborative Group: International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms: a randomised trial. *Lancet* 2002; 360:1267–74
 85. Zhao B, Tan X, Yang H, Li Z, Zheng K, Xiong Y, Zhong M; AMPAS Group: Endovascular coiling versus surgical clipping for poor-grade ruptured intracranial aneurysms: Postoperative complications and clinical outcome in a multicenter poor-grade aneurysm study. *AJNR Am J Neuroradiol* 2016; 37:873–8
 86. Natarajan SK, Zeeshan Q, Ghodke BV, Sekhar LN: Brain bypass surgery for complex middle cerebral artery aneurysms: Evolving techniques, results, and lessons learned. *World Neurosurg* 2019; 130:e272–93
 87. Mohit AA, Sekhar LN, Natarajan SK, Britz GW, Ghodke B: High-flow bypass grafts in the management of complex intracranial aneurysms. *Neurosurgery* 2007; 60(2 Suppl 1):ONS105–22; discussion ONS122–3
 88. Voldby B, Enevoldsen EM: Intracranial pressure changes following aneurysm rupture. Part 1: Clinical and angiographic correlations. *J Neurosurg* 1982; 56:186–96
 89. Heuer GG, Smith MJ, Elliott JP, Winn HR, LeRoux PD: Relationship between intracranial pressure and other clinical variables in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 2004; 101:408–16
 90. Meyer CH, Lowe D, Meyer M, Richardson PL, Neil-Dwyer G: Progressive change in cerebral blood flow during the first three weeks after subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery* 1983; 12:58–76
 91. Tenjin H, Hirakawa K, Mizukawa N, Yano I, Ohta T, Uchibori M, Hino A: Dysautoregulation in patients with ruptured aneurysms: Cerebral blood flow measurements obtained during surgery by a temperature-controlled thermoelectrical method. *Neurosurgery* 1988; 23:705–9
 92. Zoerle T, Lombardo A, Colombo A, Longhi L, Zanier ER, Rampini P, Stocchetti N: Intracranial pressure after subarachnoid hemorrhage. *Crit Care Med* 2015; 43:168–76
 93. Dernbach PD, Little JR, Jones SC, Ebrahim ZY: Altered cerebral autoregulation and CO₂ reactivity after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery* 1988; 22:822–6
 94. Carrera E, Kurtz P, Badjatia N, Fernandez L, Claassen J, Lee K, Schmidt JM, Connolly ES, Marshall RS, Mayer SA: Cerebrovascular carbon dioxide reactivity and delayed cerebral ischemia after subarachnoid hemorrhage. *Arch Neurol* 2010; 67:434–9
 95. Friedman JA, Pichelmann MA, Piepgras DG, McIver JI, Toussaint LG III, McClelland RL, Nichols DA, Meyer FB, Atkinson JL, Wijdicks EF: Pulmonary complications of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery* 2003; 52:1025–31; discussion 1031–2
 96. Muroi C, Keller M, Pangalu A, Fortunati M, Yonekawa Y, Keller E: Neurogenic pulmonary edema in patients with subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg Anesthesiol* 2008; 20:188–92
 97. Kimura T, Kamide T, Onodera K, Tabata S, Shibata A, Suzuki K, Takeda R, Ikeda T, Kikkawa Y, Iihoshi S, Kohyama S, Kurita H:

- Clinical features of neurogenic pulmonary edema in patients with subarachnoid hemorrhage. *World Neurosurg* 2020; 135:e505–9
98. Nastasovic T, Milakovic B, Marinkovic JE, Grujicic D, Stosic M: Could cardiac biomarkers predict neurogenic pulmonary edema in aneurysmal subarachnoid hemorrhage? *Acta Neurochir (Wien)* 2017; 159:705–12
 99. Chen WL, Huang CH, Chen JH, Tai HC, Chang SH, Wang YC: ECG abnormalities predict neurogenic pulmonary edema in patients with subarachnoid hemorrhage. *Am J Emerg Med* 2016; 34:79–82
 100. Inamasu J, Sugimoto K, Yamada Y, Ganaha T, Ito K, Watabe T, Hayashi T, Kato Y, Ozaki Y, Hirose Y: The role of catecholamines in the pathogenesis of neurogenic pulmonary edema associated with subarachnoid hemorrhage. *Acta Neurochir (Wien)* 2012; 154:2179–84; discussion 2184–5
 101. Davies KR, Gelb AW, Manninen PH, Boughner DR, Bisnaire D: Cardiac function in aneurysmal subarachnoid haemorrhage: A study of electrocardiographic and echocardiographic abnormalities. *Br J Anaesth* 1991; 67:58–63
 102. Tung P, Kopelnik A, Banki N, Ong K, Ko N, Lawton MT, Gress D, Drew B, Foster E, Parmley W, Zaroff J: Predictors of neurocardiogenic injury after subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 2004; 35:548–51
 103. Lele A, Lakireddy V, Gorbachov S, Chaikittisilpa N, Krishnamoorthy V, Vavilala MS: A narrative review of cardiovascular abnormalities after spontaneous intracerebral hemorrhage. *J Neurosurg Anesthesiol* 2019; 31:199–211
 104. Manninen PH, Ayra B, Gelb AW, Pelz D: Association between electrocardiographic abnormalities and intracranial blood in patients following acute subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg Anesthesiol* 1995; 7:12–6
 105. Junttila E, Vaara M, Koskenkari J, Ohtonen P, Karttunen A, Raatikainen P, Ala-Kokko T: Repolarization abnormalities in patients with subarachnoid and intracerebral hemorrhage: Predisposing factors and association with outcome. *Anesth Analg* 2013; 116:190–7
 106. Moussouttas M, Mearns E, Walters A, DeCaro M: Plasma Catecholamine profile of subarachnoid hemorrhage patients with neurogenic cardiomyopathy. *Cerebrovasc Dis Extra* 2015; 5:57–67
 107. Elgendy AY, Elgendy IY, Mansoor H, Mahmoud AN: Clinical presentations and outcomes of Takotsubo syndrome in the setting of subarachnoid hemorrhage: A systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2018; 7:236–45
 108. Abd TT, Hayek S, Cheng JW, Samuels OB, Wittstein IS, Lerakis S: Incidence and clinical characteristics of takotsubo cardiomyopathy post-aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Int J Cardiol* 2014; 176:1362–4
 109. Bihorac A, Ozrazgat-Baslanti T, Mahanna E, Malik S, White P, Sorensen M, Fahy BG, Petersen JW: Long-term outcomes for different forms of stress cardiomyopathy after surgical treatment for subarachnoid hemorrhage. *Anesth Analg* 2016; 122:1594–602
 110. Inamasu J, Ganaha T, Nakae S, Ohmi T, Wakako A, Tanaka R, Kuwahara K, Kogame H, Kawazoe Y, Kumai T, Hayakawa M, Hirose Y: Therapeutic outcomes for patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage complicated by Takotsubo cardiomyopathy. *Acta Neurochir (Wien)* 2016; 158:885–93
 111. Jung JH, Min PK, Rim SJ, Ha JW, Chung N, Lee KC: Are electrocardiographic changes in patients with acute subarachnoid hemorrhage associated with Takotsubo cardiomyopathy? *Cardiology* 2010; 115:98–106
 112. Naidech AM, Kreiter KT, Janjua N, Ostapovich ND, Parra A, Commichau C, Fitzsimmons BF, Connolly ES, Mayer SA: Cardiac troponin elevation, cardiovascular morbidity, and outcome after subarachnoid hemorrhage. *Circulation* 2005; 112:2851–6
 113. Oras J, Grivans C, Dalla K, Omerovic E, Rydenhag B, Ricksten SE, Seeman-Lodding H: High-sensitive troponin T and N-terminal pro B-type natriuretic peptide for early detection of stress-induced cardiomyopathy in patients with subarachnoid hemorrhage. *Neurocrit Care* 2015; 23:233–42
 114. Kerro A, Woods T, Chang JJ: Neurogenic stunned myocardium in subarachnoid hemorrhage. *J Crit Care* 2017; 38:27–34
 115. Murthy SB, Shah S, Rao CP, Bershah EM, Suarez JI: Neurogenic stunned myocardium following acute subarachnoid hemorrhage: Pathophysiology and practical considerations. *J Intensive Care Med* 2015; 30:318–25
 116. Jangra K, Grover VK, Bhagat H, Bhardwaj A, Tewari MK, Kumar B, Panda NB, Sahu S: Evaluation of the effect of aneurysmal clipping on electrocardiography and echocardiographic changes in patients with subarachnoid hemorrhage: A prospective observational study. *J Neurosurg Anesthesiol* 2017; 29:335–40
 117. Alberti O, Becker R, Benes L, Wallenfang T, Bertalanffy H: Initial hyperglycemia as an indicator of severity of the ictus in poor-grade patients with spontaneous subarachnoid hemorrhage. *Clin Neurol Neurosurg* 2000; 102:78–83
 118. Frontera JA, Fernandez A, Claassen J, Schmidt M, Schumacher HC, Wartenberg K, Temes R, Parra A, Ostapovich ND, Mayer SA: Hyperglycemia after SAH: Predictors, associated complications, and impact on outcome. *Stroke* 2006; 37:199–203
 119. Kruyt ND, Musters A, Biessels GJ, Devries JH, Coert BA, Vergouwen MD, Horn J, Roos YB: Beta-cell dysfunction and insulin resistance after subarachnoid haemorrhage. *Neuroendocrinology* 2011; 93:126–32
 120. See AP, Wu KC, Lai PM, Gross BA, Du R: Risk factors for hyponatremia in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Clin Neurosci* 2016; 32:115–8
 121. Diringner MN, Lim JS, Kirsch JR, Hanley DF: Suprasellar and intraventricular blood predict elevated plasma atrial natriuretic factor in subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 1991; 22:577–81
 122. Berendes E, Walter M, Cullen P, Prien T, Van Aken H, Horsthemke J, Schulte M, von Wild K, Scherer R: Secretion of brain natriuretic peptide in patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Lancet* 1997; 349:245–9
 123. Ridwan S, Zur B, Kurscheid J, Esche J, Kristof R, Klingmüller D, Boström A: Hyponatremia after spontaneous aneurysmal subarachnoid hemorrhage-A prospective observational study. *World Neurosurg* 2019; 129:e538–44
 124. Spatenkova V, Bradac O, de Lacy P, Skrabalek P, Suchomel P: Dysnatremia as a poor prognostic indicator in patients with acute subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg Sci* 2017; 61:371–9
 125. Hoffman H, Ziechmann R, Gould G, Chin LS: The impact of aneurysm location on incidence and etiology of hyponatremia following subarachnoid hemorrhage. *World Neurosurg* 2018; 110:e621–6
 126. Hannon MJ, Behan LA, O'Brien MM, Tormey W, Ball SG, Javadpour M, Javadpur M, Sherlock M, Thompson CJ: Hyponatremia following mild/moderate subarachnoid hemorrhage is due to SIAD and glucocorticoid deficiency and not cerebral salt wasting. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99:291–8
 127. Schneider HJ, Kreitschmann-Andermahr I, Ghigo E, Stalla GK, Agha A: Hypothalamic-pituitary dysfunction following traumatic brain injury and aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a systematic review. *JAMA* 2007; 298:1429–38
 128. Chen I, Mitchell P: Serum potassium and sodium levels after subarachnoid haemorrhage. *Br J Neurosurg* 2016; 30:554–9
 129. Kovarik WD, Mayberg TS, Lam AM, Mathisen TL, Winn HR: Succinylcholine does not change intracranial pressure, cerebral blood

- flow velocity, or the electroencephalogram in patients with neurologic injury. *Anesth Analg* 1994; 78:469–73
130. Brown MM, Parr MJ, Manara AR: The effect of suxamethonium on intracranial pressure and cerebral perfusion pressure in patients with severe head injuries following blunt trauma. *Eur J Anaesthesiol* 1996; 13:474–7
131. Matta BF, Lam AM, Mayberg TS, Shapira Y, Winn HR: A critique of the intraoperative use of jugular venous bulb catheters during neurosurgical procedures. *Anesth Analg* 1994; 79:745–50
132. Schell RM, Cole DJ: Cerebral monitoring: Jugular venous oximetry. *Anesth Analg* 2000; 90:559–66
133. Moss E, Dearden NM, Berridge JC: Effects of changes in mean arterial pressure on SjO₂ during cerebral aneurysm surgery. *Br J Anaesth* 1995; 75:527–30
134. Symon L, Wang AD, Costa e Silva IE, Gentili F: Perioperative use of somatosensory evoked responses in aneurysm surgery. *J Neurosurg* 1984; 60:269–75
135. Samson D, Batjer HH, Bowman G, Mootz L, Krippner WJ Jr, Meyer YJ, Allen BC: A clinical study of the parameters and effects of temporary arterial occlusion in the management of intracranial aneurysms. *Neurosurgery* 1994; 34:22–8; discussion 28–9
136. Lavine SD, Masri LS, Levy ML, Giannotta SL: Temporary occlusion of the middle cerebral artery in intracranial aneurysm surgery: time limitation and advantage of brain protection. *J Neurosurg* 1997; 87:817–24
137. Schramm J, Koht A, Schmidt G, Pechstein U, Taniguchi M, Fahlbusch R: Surgical and electrophysiological observations during clipping of 134 aneurysms with evoked potential monitoring. *Neurosurgery* 1990; 26:61–70
138. Thirumala PD, Udesch R, Muralidharan A, Thiagarajan K, Crammond DJ, Chang YF, Balzer JR: Diagnostic value of somatosensory-evoked potential monitoring during cerebral aneurysm clipping: A systematic review. *World Neurosurg* 2016; 89:672–80
139. Neuloh G, Schramm J: Monitoring of motor evoked potentials compared with somatosensory evoked potentials and microvascular Doppler ultrasonography in cerebral aneurysm surgery. *J Neurosurg* 2004; 100:389–99
140. Sakuma J, Suzuki K, Sasaki T, Matsumoto M, Oinuma M, Kawakami M, Itakura T, Kodama N: Monitoring and preventing blood flow insufficiency due to clip rotation after the treatment of internal carotid artery aneurysms. *J Neurosurg* 2004; 100:960–2
141. Ohtaki S, Akiyama Y, Kanno A, Noshiro S, Hayase T, Yamakage M, Mikuni N: The influence of depth of anesthesia on motor evoked potential response during awake craniotomy. *J Neurosurg* 2017; 126:260–5
142. Kawaguchi M, Sakamoto T, Shimizu K, Ohnishi H, Karasawa J: Effect of thiopentone on motor evoked potentials induced by transcranial magnetic stimulation in humans. *Br J Anaesth* 1993; 71:849–53
143. Kaisti KK, Metsähonkala L, Teräs M, Oikonen V, Aalto S, Jääskeläinen S, Hinkka S, Scheinin H: Effects of surgical levels of propofol and sevoflurane anesthesia on cerebral blood flow in healthy subjects studied with positron emission tomography. *Anesthesiology* 2002; 96:1358–70
144. Petersen KD, Landsfeldt U, Cold GE, Petersen CB, Mau S, Hauerberg J, Holst P, Olsen KS: Intracranial pressure and cerebral hemodynamic in patients with cerebral tumors: a randomized prospective study of patients subjected to craniotomy in propofol-fentanyl, isoflurane-fentanyl, or sevoflurane-fentanyl anesthesia. *Anesthesiology* 2003; 98:329–36
145. Matta BF, Heath KJ, Tipping K, Summors AC: Direct cerebral vasodilatory effects of sevoflurane and isoflurane. *Anesthesiology* 1999; 91:677–80
146. Kawano Y, Kawaguchi M, Inoue S, Horiuchi T, Sakamoto T, Yoshitani K, Furuya H, Sakaki T: Jugular bulb oxygen saturation under propofol or sevoflurane/nitrous oxide anesthesia during deliberate mild hypothermia in neurosurgical patients. *J Neurosurg Anesthesiol* 2004; 16:6–10
147. Todd MM, Warner DS, Sokoll MD, Maktabi MA, Hindman BJ, Scamman FL, Kirschner J: A prospective, comparative trial of three anesthetics for elective supratentorial craniotomy. Propofol/fentanyl, isoflurane/nitrous oxide, and fentanyl/nitrous oxide. *Anesthesiology* 1993; 78:1005–20
148. Bhardwaj A, Bhagat H, Grover VK, Panda NB, Jangra K, Sahu S, Singla N: Comparison of propofol and desflurane for postanaesthetic morbidity in patients undergoing surgery for aneurysmal SAH: A randomized clinical trial. *J Anesth* 2018; 32:250–8
149. Boisseau N, Madany M, Staccini P, Armando G, Martin F, Grimaud D, Raucoles-Aimé M: Comparison of the effects of sevoflurane and propofol on cortical somatosensory evoked potentials. *Br J Anaesth* 2002; 88:785–9
150. Sloan TB, Toleikis JR, Toleikis SC, Koht A: Intraoperative neurophysiological monitoring during spine surgery with total intravenous anesthesia or balanced anesthesia with 3% desflurane. *J Clin Monit Comput* 2015; 29:77–85
151. Warner DS, Hindman BJ, Todd MM, Sawin PD, Kirchner J, Roland CL, Jamerson BD: Intracranial pressure and hemodynamic effects of remifentanyl versus alfentanil in patients undergoing supratentorial craniotomy. *Anesth Analg* 1996; 83:348–53
152. Guy J, Hindman BJ, Baker KZ, Borel CO, Maktabi M, Ostapkovich N, Kirchner J, Todd MM, Fogarty-Mack P, Yancy V, Sokoll MD, McAllister A, Roland C, Young WL, Warner DS: Comparison of remifentanyl and fentanyl in patients undergoing craniotomy for supratentorial space-occupying lesions. *Anesthesiology* 1997; 86:514–24
153. Dashdorj N, Corrie K, Napolitano A, Petersen E, Mahajan RP, Auer DP: Effects of subanesthetic dose of nitrous oxide on cerebral blood flow and metabolism: A multimodal magnetic resonance imaging study in healthy volunteers. *Anesthesiology* 2013; 118:577–86
154. Reinstrup P, Ryding E, Ohlsson T, Sandell A, Erlandsson K, Ljunggren K, Salford LG, Strand S, Uski T: Regional cerebral metabolic rate (positron emission tomography) during inhalation of nitrous oxide 50% in humans. *Br J Anaesth* 2008; 100:66–71
155. Kaisti KK, Långsjö JW, Aalto S, Oikonen V, Sipilä H, Teräs M, Hinkka S, Metsähonkala L, Scheinin H: Effects of sevoflurane, propofol, and adjunct nitrous oxide on regional cerebral blood flow, oxygen consumption, and blood volume in humans. *Anesthesiology* 2003; 99:603–13
156. Drummond JC, Sturaitis MK: Brain tissue oxygenation during dexmedetomidine administration in surgical patients with neurovascular injuries. *J Neurosurg Anesthesiol* 2010; 22:336–41
157. Ren C, Gao J, Xu GJ, Xu H, Liu G, Liu L, Zhang L, Cao JL, Zhang Z: The nimodipine-sparing effect of perioperative dexmedetomidine infusion during aneurysmal subarachnoid hemorrhage: A prospective, randomized, controlled trial. *Front Pharmacol* 2019; 10:858
158. Lee WH, Park CK, Park HP, Kim SM, Oh BM, Kim K, Choi YD, Seo HG: Effect of dexmedetomidine combined anesthesia on motor evoked potentials during brain tumor surgery. *World Neurosurg* 2019; 123:e280–7
159. Li Y, Meng L, Peng Y, Qiao H, Guo L, Han R, Gelb AW: Effects of dexmedetomidine on motor- and somatosensory-evoked potentials in patients with thoracic spinal cord tumor: A randomized controlled

- trial. *BMC Anesthesiol* 2016; 16:51
160. Mahmoud M, Sadhasivam S, Salisbury S, Nick TG, Schnell B, Sestokas AK, Wiggins C, Samuels P, Kabalin T, McAuliffe J: Susceptibility of transcranial electric motor-evoked potentials to varying targeted blood levels of dexmedetomidine during spine surgery. *Anesthesiology* 2010; 112:1364–73
 161. Bala E, Sessler DI, Nair DR, McLain R, Dalton JE, Farag E: Motor and somatosensory evoked potentials are well maintained in patients given dexmedetomidine during spine surgery. *Anesthesiology* 2008; 109:417–25
 162. Von der Brölie C, Seifert M, Rot S, Tittel A, Sanft C, Meier U, Lemcke J: Sedation of patients with acute aneurysmal subarachnoid hemorrhage with ketamine is safe and might influence the occurrence of cerebral infarctions associated with delayed cerebral ischemia. *World Neurosurg* 2017; 97:374–82
 163. Santos E, Olivares-Rivera A, Major S, Sánchez-Porrás R, Uhlmann L, Kunzmann K, Zerelles R, Kentar M, Kola V, Aguilera AH, Herrera MG, Lemale CL, Woitzik J, Hartings JA, Sakowitz OW, Unterberg AW, Dreier JP: Lasting s-ketamine block of spreading depolarizations in subarachnoid hemorrhage: a retrospective cohort study. *Crit Care* 2019; 23:427
 164. Mayberg TS, Lam AM, Matta BF, Domino KB, Winn HR: Ketamine does not increase cerebral blood flow velocity or intracranial pressure during isoflurane/ nitrous oxide anesthesia in patients undergoing craniotomy. *Anesth Analg* 1995; 81:84–9
 165. Furutani K, Deguchi H, Matsuhashi M, Mitsuima Y, Kamiya Y, Baba H: A Bolus Dose of ketamine reduces the amplitude of the transcranial electrical motorevoked potential: A randomized, double-blinded, placebo-controlled study. *J Neurosurg Anesthesiol* 2019. doi: 10.1097/ANA.0000000000000653. [Epub ahead of print]
 166. Kett-White R, Hutchinson PJ, Al-Rawi PG, Czosnyka M, Gupta AK, Pickard JD, Kirkpatrick PJ: Cerebral oxygen and microdialysis monitoring during aneurysm surgery: Effects of blood pressure, cerebrospinal fluid drainage, and temporary clipping on infarction. *J Neurosurg* 2002; 96:1013–9
 167. Velly LJ, Bilotta F, Fábregas N, Soehle M, Bruder NJ, Nathanson MH; European Neuroanaesthesia and Critical Care Interest Group (ENIG): Anaesthetic and ICU management of aneurysmal subarachnoid haemorrhage: A survey of European practice. *Eur J Anaesthesiol* 2015; 32:168–76
 168. Akkermans A, van Waes JA, Peelen LM, Rinkel GJ, van Klei WA: Blood pressure and end-tidal carbon dioxide ranges during aneurysm occlusion and neurologic outcome after an aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Anesthesiology* 2019; 130:92–105
 169. Hitchcock ER, Tsementzis SA, Dow AA: Short- and long-term prognosis of patients with a subarachnoid haemorrhage in relation to intra-operative period of hypotension. *Acta Neurochir (Wien)* 1984; 70:235–42
 170. Priebe HJ: Aneurysmal subarachnoid haemorrhage and the anaesthetist. *Br J Anaesth* 2007; 99:102–18
 171. Al-Rawi PG, Tseng MY, Richards HK, Nortje J, Timofeev I, Matta BF, Hutchinson PJ, Kirkpatrick PJ: Hypertonic saline in patients with poor-grade subarachnoid hemorrhage improves cerebral blood flow, brain tissue oxygen, and pH. *Stroke* 2010; 41:122–8
 172. Ali A, Tetik A, Sabanci PA, Altun D, Sivrikoz N, Abdullah T, Aydoseli A, Sencer A, Akinci IO: Comparison of 3% hypertonic saline and 20% mannitol for reducing intracranial pressure in patients undergoing supratentorial brain tumor surgery: A randomized, double-blind clinical trial. *J Neurosurg Anesthesiol* 2018; 30:171–8
 173. Dostal P, Dostalova V, Schreiberova J, Tyll T, Habalova J, Cerny V, Rehak S, Cesak T: A comparison of equivolome, equiosmolar solutions of hypertonic saline and mannitol for brain relaxation in patients undergoing elective intracranial tumor surgery: A randomized clinical trial. *J Neurosurg Anesthesiol* 2015; 27:51–6
 174. Hernández-Palazón J, Fuentes-García D, Doménech-Asensi P, Piqueras-Pérez C, Falcón-Araña L, Burguillos-López S: A comparison of equivolome, equiosmolar solutions of hypertonic saline and mannitol for brain relaxation during elective supratentorial craniotomy. *Br J Neurosurg* 2016; 30:70–5
 175. Fang J, Yang Y, Wang W, Liu Y, An T, Zou M, Cheng G: Comparison of equiosmolar hypertonic saline and mannitol for brain relaxation during craniotomies: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Neurosurg Rev* 2018; 41:945–56
 176. Shao L, Hong F, Zou Y, Hao X, Hou H, Tian M: Hypertonic saline for brain relaxation and intracranial pressure in patients undergoing neurosurgical procedures: A meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One* 2015; 10:e0117314
 177. Pasarikovski CR, Alotaibi NM, Al-Mufti F, Macdonald RL: Hypertonic saline for increased intracranial pressure after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: A systematic review. *World Neurosurg* 2017; 105:1–6
 178. McDermott MW, Durity FA, Borozny M, Mountain MA: Temporary vessel occlusion and barbiturate protection in cerebral aneurysm surgery. *Neurosurgery* 1989; 25:54–61; discussion 61–2
 179. Selman WR, Spetzler RF, Roessmann UR, Rosenblatt JJ, Crumrine RC: Barbiturate-induced coma therapy for focal cerebral ischemia. Effect after temporary and permanent MCA occlusion. *J Neurosurg* 1981; 55:220–6
 180. Hindman BJ, Bayman EO, Pfisterer WK, Torner JC, Todd MM; IHASt Investigators: No association between intraoperative hypothermia or supplemental protective drug and neurologic outcomes in patients undergoing temporary clipping during cerebral aneurysm surgery: Findings from the Intraoperative Hypothermia for Aneurysm Surgery Trial. *Anesthesiology* 2010; 112:86–101
 181. Stone JG, Young WL, Marans ZS, Khambatta HJ, Solomon RA, Smith CR, Ostapovich N, Jamdar SC, Diaz J: Cardiac performance preserved despite thiopental loading. *Anesthesiology* 1993; 79:36–41
 182. Illievich UM, Petricek W, Schramm W, Weindlmayr-Goettel M, Czech T, Spiss CK: Electroencephalographic burst suppression by propofol infusion in humans: Hemodynamic consequences. *Anesth Analg* 1993; 77:155–60
 183. Shapiro BM, Wendling WW, Ammatturo FJ, Chen D, Pham PS, Furukawa S, Carlsson C: Vascular effects of etomidate administered for electroencephalographic burst suppression in humans. *J Neurosurg Anesthesiol* 1998; 10:231–6
 184. Todd MM, Hindman BJ, Clarke WR, Torner JC; Intraoperative Hypothermia for Aneurysm Surgery Trial (IHASt) Investigators: Mild intraoperative hypothermia during surgery for intracranial aneurysm. *N Engl J Med* 2005; 352:135–45
 185. Batjer HH, Frankfurt AI, Purdy PD, Smith SS, Samson DS: Use of etomidate, temporary arterial occlusion, and intraoperative angiography in surgical treatment of large and giant cerebral aneurysms. *J Neurosurg* 1988; 68:234–40
 186. Bendtsen AO, Cold GE, Astrup J, Rosenørn J: Thiopental loading during controlled hypotension for intracranial aneurysm surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 1984; 28:473–7
 187. Pasternak JJ, McGregor DG, Schroeder DR, Lanier WL, Shi Q, Hindman BJ, Clarke WR, Torner JC, Weeks JB, Todd MM; IHASt Investigators: Hyperglycemia in patients undergoing cerebral aneurysm surgery: Its association with long-term gross neurologic and neuropsychological function. *Mayo Clin Proc* 2008; 83:406–17
 188. Gruenbaum SE, Toscani L, Fomberstein KM, Ruskin KJ, Dai F, Qeva

- E, Rosa G, Meng L, Bilotta F: Severe intraoperative hyperglycemia is independently associated with postoperative composite infection after craniotomy: An observational study. *Anesth Analg* 2017; 125:556–61
189. Bilotta F, Spinelli A, Giovannini F, Doronzio A, Delfini R, Rosa G: The effect of intensive insulin therapy on infection rate, vasospasm, neurologic outcome, and mortality in neurointensive care unit after intracranial aneurysm clipping in patients with acute subarachnoid hemorrhage: A randomized prospective pilot trial. *J Neurosurg Anesthesiol* 2007; 19:156–60
190. Bilotta F, Caramia R, Paoloni FP, Delfini R, Rosa G: Safety and efficacy of intensive insulin therapy in critical neurosurgical patients. *Anesthesiology* 2009; 110:611–9
191. Lee SH, Kwun BD, Kim JU, Choi JH, Ahn JS, Park W, Yun JH: Adenosine-induced transient asystole during intracranial aneurysm surgery: Indications, dosing, efficacy, and risks. *Acta Neurochir (Wien)* 2015; 157:1879–86; discussion 1886
192. Bebawy JF, Gupta DK, Bendok BR, Hemmer LB, Zeeni C, Avram MJ, Batjer HH, Koht A: Adenosine-induced flow arrest to facilitate intracranial aneurysm clip ligation: Dose-response data and safety profile. *Anesth Analg* 2010; 110:1406–11
193. Bendok BR, Gupta DK, Rahme RJ, Eddleman CS, Adel JG, Sherma AK, Surdell DL, Bebawy JF, Koht A, Batjer HH: Adenosine for temporary flow arrest during intracranial aneurysm surgery: A single-center retrospective review. *Neurosurgery* 2011; 69:815–20; discussion 820–1
194. Bebawy JF, Zeeni C, Sharma S, Kim ES, DeWood MS, Hemmer LB, Ramaiah VK, Bendok BR, Koht A, Gupta DK: Adenosine-induced flow arrest to facilitate intracranial aneurysm clip ligation does not worsen neurologic outcome. *Anesth Analg* 2013; 117:1205–10
195. Khan SA, McDonagh DL, Adogwa O, Gokhale S, Toche UN, Verla T, Zomorodi AR, Britz GW: Perioperative cardiac complications and 30-day mortality in patients undergoing intracranial aneurysmal surgery with adenosine-induced flow arrest: A retrospective comparative study. *Neurosurgery* 2014; 74:267–71; discussion 271–2
196. Intarakhao P, Thiarawat P, Rezai Jahromi B, Kozyrev DA, Teo MK, Choque-Velasquez J, Luostarinen T, Hernesniemi J: Adenosine-induced cardiac arrest as an alternative to temporary clipping during intracranial aneurysm surgery. *J Neurosurg* 2018; 129:684–90
197. Luostarinen T, Takala RS, Niemi TT, Katila AJ, Niemelä M, Hernesniemi J, Randell T: Adenosine-induced cardiac arrest during intraoperative cerebral aneurysm rupture. *World Neurosurg* 2010; 73:79–83; discussion e9
198. Vealey R, Koht A, Bendok BR: Multidose adenosine used to facilitate microsurgical clipping of a cerebral aneurysm complicated by intraoperative rupture: A case report. *AA Case Rep* 2017; 8:109–12
199. Konzalla J, Platz J, Fichtlscherer S, Mutlak H, Strouhal U, Seifert V: Rapid ventricular pacing for clip reconstruction of complex unruptured intracranial aneurysms: Results of an interdisciplinary prospective trial. *J Neurosurg* 2018; 128:1741–52
200. Saldien V, Menovsky T, Rommens M, Van der Steen G, Van Loock K, Vermeersch G, Mott C, Bosmans J, De Ridder D, Maas AI: Rapid ventricular pacing for flow arrest during cerebrovascular surgery: Revival of an old concept. *Neurosurgery* 2012; 70(2 Suppl Operative):270–5
201. Khan SA, Berger M, Agrawal A, Huang M, Karikari I, Nimjee SM, Zomorodi AR, McDonagh DL: Rapid ventricular pacing assisted hypotension in the management of sudden intraoperative hemorrhage during cerebral aneurysm clipping. *Asian J Neurosurg* 2014; 9:33–5
202. Meling TR, Lavé A: What are the options for cardiac standstill during aneurysm surgery? A systematic review. *Neurosurg Rev* 2019; 42:843–52
203. Inagawa T: Effect of early operation on cerebral vasospasm. *Surg Neurol* 1990; 33:239–46
204. Kassell NF, Sasaki T, Colohan AR, Nazar G: Cerebral vasospasm following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 1985; 16:562–72
205. Mijiti M, Mijiti P, Axier A, Amuti M, Guohua Z, Xiaojiang C, Kadeer K, Xixian W, Geng D, Maimaitili A: Incidence and predictors of angiographic vasospasm, symptomatic vasospasm and cerebral infarction in Chinese patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *PLoS One* 2016; 11:e0168657
206. Jabbarli R, Reinhard M, Niesen WD, Roelz R, Shah M, Kaier K, Hippchen B, Taschner C, Van Velthoven V: Predictors and impact of early cerebral infarction after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Eur J Neurol* 2015; 22:941–7
207. Rabinstein AA, Friedman JA, Weigand SD, McClelland RL, Fulgham JR, Manno EM, Atkinson JL, Wijndicks EF: Predictors of cerebral infarction in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 2004; 35:1862–6
208. Ferguson S, Macdonald RL: Predictors of cerebral infarction in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery* 2007; 60:658–67; discussion 667
209. Ayling OG, Ibrahim GM, Alotaibi NM, Gooderham PA, Macdonald RL: Dissociation of early and delayed cerebral infarction after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 2016; 47:2945–51
210. Li K, Barras CD, Chandra RV, Kok HK, Maingard JT, Carter NS, Russell JH, Lai L, Brooks M, Asadi H: A review of the management of cerebral vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *World Neurosurg* 2019; 126:513–27
211. Feng L, Fitzsimmons BF, Young WL, Berman MF, Lin E, Aagaard BD, Duong H, Pile-Spellman J: Intraarterially administered verapamil as adjunct therapy for cerebral vasospasm: Safety and 2-year experience. *AJNR Am J Neuroradiol* 2002; 23:1284–90
212. Sehy JV, Holloway WE, Lin SP, Cross DT III, Derdeyn CP, Moran CJ: Improvement in angiographic cerebral vasospasm after intra-arterial verapamil administration. *AJNR Am J Neuroradiol* 2010; 31:1923–8
213. Tejada JG, Taylor RA, Ugurel MS, Hayakawa M, Lee SK, Chaloupka JC: Safety and feasibility of intra-arterial nicardipine for the treatment of subarachnoid hemorrhage-associated vasospasm: Initial clinical experience with high-dose infusions. *AJNR Am J Neuroradiol* 2007; 28:844–8
214. Linfante I, Delgado-Mederos R, Andreone V, Gounis M, Hendricks L, Wakhloo AK: Angiographic and hemodynamic effect of high concentration of intra-arterial nicardipine in cerebral vasospasm. *Neurosurgery* 2008; 63:1080–6; discussion 1086–7
215. Rosenberg N, Lazzaro MA, Lopes DK, Prabhakaran S: High-dose intra-arterial nicardipine results in hypotension following vasospasm treatment in subarachnoid hemorrhage. *Neurocrit Care* 2011; 15:400–4
216. Schmidt U, Bittner E, Pivi S, Marota JJ: Hemodynamic management and outcome of patients treated for cerebral vasospasm with intraarterial nicardipine and/or milrinone. *Anesth Analg* 2010; 110:895–902
217. Avitsian R, Fiorella D, Soliman MM, Mascha E: Anesthetic considerations of selective intra-arterial nicardipine injection for intracranial vasospasm: A case series. *J Neurosurg Anesthesiol* 2007; 19:125–9

点评

颅内动脉瘤破裂蛛网膜下腔出血围手术期管理

韩如泉 首都医科大学附属北京天坛医院

蛛网膜下腔出血是一种少见却严重危及生命的疾病，具有发病率低、致死和致残率高的特点。动脉瘤性蛛网膜下腔出血（aneurysmal subarachnoid hemorrhage, aSAH）年发病率约为 6-16/10 万，死亡率高达 70%，得到及时救治且存活的 aSAH 患者中，约 30%-40% 存在明显神经功能缺失。1990 年的一项关于颅内动脉瘤手术时机的国际合作研究发现，手术的总体死亡率较高，约为 20%^[1]。术前患者 Hunt-Hess 分级较好，而预后良好的患者仅占 58%，死亡率达 26%，致死致残的原因依次为：脑血管痉挛、首次出血后的直接打击效应、再次出血和手术并发症^[2]。对此，麻醉医师应该了解病史、动脉瘤相关病理生理以及围手术期管理。

来自美国华盛顿大学的 Deepak Sharma 教授撰写的动脉瘤性蛛网膜下腔出血围术期管理综述近期在 *Anesthesiology* 发表。该综述针对蛛网膜下腔出血的病理生理学特点、围手术期管理要点、麻醉方法选择、术中脑电图及诱发电位监测、手术临时阻断载瘤动脉、脑室外引流、腺苷诱发心脏停搏、快速心室起搏、出血后脑血管痉挛和延迟性脑缺血等内容进行了详细阐述。蛛网膜下腔出血可引起脑心、脑肺相互作用，导致水电解质紊乱、高糖血症等系列表现。手术的目的是避免动脉瘤再次破裂出血。为改善预后，目前更倾向于进行早期手术治疗，减少再出血的风险，积极行预防脑血管痉挛的治疗^[3]。术前评估应了解患者的病理生理状态及手术监测需要，进行术前评估并制订合理的麻醉方案。这有助于非复杂性动脉瘤手术过程中麻醉的平稳，对复杂性动脉瘤可以确保充分的术前准备要点包括评估患者的神经功能。脑电图和诱发电位等神经电生理监测可以用来监测术中脑缺血，并指导手术操作改善灌注。虽然诱发电位的有效性尚无随机临床实验证实，但在动脉瘤手术用得越来越多。SSEP 监测假阴性率较显著，合用 MEPs 可提高检测脑缺血的敏感性和特异性，尤其是皮层脑缺血。在监测 SSEPs 和 MEPs 时常应用全凭静脉麻醉且不加肌松药。对于复杂和巨大动脉瘤应用腺苷诱发心脏停搏以利于夹闭较大的基底较宽的动脉瘤，并降低其破裂风险^[4]。该综述有助于我们掌握动脉瘤性蛛网膜下腔出血围术期管理重点和难点，并进一步了解近年的最新进展，有助于提高围术期管理水平，改善患者预后。

参考文献

1. Drake CG. Aneurysm surgery: past, present, and future. In: Varkey GP, ed. *Anesthetic Considerations in the Surgical Repair of Intracranial Aneurysms*. Boston: Little, Brown; 1982.
2. Kassell NF, Torner JC, Haley Jr EC, et al. The International Cooperative Study on the Timing of Aneurysm Surgery. Part 1: Overall management results. *J Neurosurg*. 1990;73:18-36.
3. Kassell NF, Torner JC, Jane JA, et al. The International Cooperative Study on the Timing of Aneurysm Surgery. Part 2: Surgical results. *J Neurosurg*. 1990;73:37-47.
4. Sharma D. Perioperative Management of Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Anesthesiology*. 2020;133(6):1283-1305.

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

腰方肌神经阻滞用于脊髓麻醉下行剖宫产术后镇痛的有效性：一项系统综述和 Meta 分析

Postoperative Analgesic Effectiveness of Quadratus Lumborum Block for Cesarean Delivery under Spinal Anesthesia: A Systematic Review and Meta-analysis

Nasir Hussain, Richard Brull, Tristan Weaver, Meiqin Zhou, Michael Essandoh, Faraj W. Abdallah

翻译：孙绕 周志强 蒋杰 华中科技大学同济医学院附属同济医院麻醉科；

审校：李世勇 罗爱林 华中科技大学同济医学院附属同济医院麻醉科

编辑视角

关于本话题的已知内容

- 在脊髓麻醉下进行剖宫产术后，吗啡鞘内给药是首选的镇痛技术。
- 腰方肌阻滞可能会辅助镇痛作用，但目标患者群体尚不明确。

本文提出的新观点

- 腰方肌阻滞无论是与吗啡鞘内给药相比，或是复合吗啡鞘内给药，均对剖宫产术后镇痛没有增强作用。
- 对于未接受吗啡鞘内给药的患者，腰方肌阻滞确实可以提供镇痛作用和减少阿片类药物使用量。

摘要

背景：

吗啡鞘内给药是剖宫产术后镇痛的主流方案。近年来，有研究者认为腰方肌阻滞是吗啡鞘内给药剖宫产术后镇痛的一种辅助或替代技术。本文作者评估了腰方肌阻滞在使用或不使用吗啡鞘内给药的患者中，剖宫产术后的镇痛效果。

方法：

本文检索了评估腰方肌阻滞在脊髓麻醉下行择期剖宫产术的术后镇痛效果的随机临床试验。共进行了 3 种比较：吗啡鞘内给药与吗啡鞘内给药复合腰方肌神经阻

滞对比；吗啡鞘内给药与腰方肌阻滞对比；无腰方肌阻滞或吗啡鞘内给药与腰方肌阻滞对比。两项主要的结局指标是：（1）术后 24 h 累积等效口服吗啡量；（2）术后 4 h-6 h 的疼痛评分。次要结局指标包括：疼痛曲线下面积、镇痛需求时间、腰方肌阻滞并发症以及阿片类药物相关副作用。

结果：

本文共分析了 12 项试验（924 例患者）。吗啡鞘内给药与吗啡鞘内给药复合腰方肌阻滞相比，术后 24 小时累积等效口服吗啡量及术后 4 h-6 h 疼痛评分的均差（95% 置信区间 [confidence interval, CI]）分别为 0 mg (-2-1) 以及 -0.1 cm (-0.7-0.4)，提示腰方肌阻滞没有提供额外的镇痛效应。吗啡鞘内给药与腰方肌神经阻滞相比，其主要术后结局指标的均差分别为 7 mg (-2-15)、0.6 cm (-0.7-1.8)，也提示腰方肌阻滞用于术后镇痛无优势。相反，无腰方肌阻滞或吗啡鞘内给药与腰方肌神经阻滞相比，腰方肌阻滞对两项术后主要结局指标有明显的改善，分别为 -18 mg (-28--7)、-1.5 cm (-2.4--0.6)。最后，无神经阻滞或吗啡鞘内给药与腰方肌阻滞相比，腰方肌阻滞术后 48 小时疼痛曲线下面积增加了 -4.4 cm·h (-5.0--3.8)，超过了具有临床意义的变化阈值（3.96 cm·h），然而该指标在另外两组对比中未见差异。

结论：

中等质量的证据表明，腰方肌阻滞无论是复合吗啡

鞘内给药或与吗啡鞘内给药相比,均不改变术后镇痛结局(无增强效应)。然而,在无吗啡鞘内给药的情况下,腰方肌阻滞可提供有效的剖宫产术后镇痛效果。腰方肌阻滞在剖宫产术后镇痛的应用似乎仅限于无吗啡鞘内给药镇痛的情况下。

(ANESTHESIOLOGY 2021; 134:72-87)

吗啡鞘内给药可以提供长达 12 小时的安全、有效和高性价比的镇痛^[1],是脊髓麻醉下行择期剖宫产的标准术后镇痛方案^[2]。

随着包括相对新颖的腰方肌阻滞在内的腹壁筋膜平面神经阻滞技术的出现及发展^[3,4],已有研究报道表明该阻滞技术复合^[5,6]或替代吗啡鞘内给药术后镇痛方案^[7,8]可有效缓解脊髓麻醉下剖宫产术后疼痛。腰方肌旁的局部麻醉药沉积浸润不仅可减轻横切口剖宫产术后切口痛^[9,10],而且可能扩散到就近的椎旁间隙进而缓解剖宫产术后内脏痛^[11,12]。然而,现有文献中评估腰方肌阻滞镇痛效果,采用单独腰方肌阻滞、或腰方肌阻滞复合吗啡鞘内给药、或与吗啡鞘内给药比较的试验设计,这些试验设计的多样性对我们准确地理解腰方肌阻滞镇痛效果产生了影响。

这项系统性评价及 Meta 分析旨在阐明腰方肌阻滞对择期剖宫产术的术后镇痛效果。具体而言,我们评估腰方肌神经阻滞复合或不复合吗啡鞘内给药在脊髓麻醉下行择期剖宫产术产妇中的术后镇痛的有效性和安全性。我们设定的共同主要指标是:术后第一个 24 h 阿片类药物的累积使用量(等效口服吗啡量)和术后 4 h-6 h 的静息痛评分;次要结局观察指标是:疼痛评分的曲线下面积、镇痛需求时间、阻滞并发症以及阿片类药物相关副作用。

材料和方法

作者在进行本系统综述时遵循系统综述与 Meta 分析优先报告条目(Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses, PRISMA)指南^[13]。本研究遵循预先设计的研究方案纳入评价腰方肌阻滞(复合或不复合鞘内吗啡)对剖宫产术后疼痛的影响及镇痛效果的随机对照试验并对其进行评价。本系统综述的研究计划(补充材料 1, <http://links.lww.com/ALN/C505>)已在系统综述国际预先注册平台(CRD42020154035)中进行了注册。

纳入标准

本试验纳入评价了腰方肌阻滞在成年产妇(18 岁或 18 岁以上)脊髓麻醉下行择期剖宫产中的镇痛获益的随机对照试验。本试验纳入了所有类型的腰方肌阻滞(即前缘、后缘和外侧缘)。本试验考虑纳入将患者按照是否行神经阻滞进行随机分组的试验,患者接受脊髓麻醉但不管其是否使用鞘内吗啡。使用腰硬联合技术的试验也被考虑纳入,而排除了只接受硬膜外镇痛、非择期手术或者采用了置管持续阻滞镇痛的研究。任何非英语文章都使用在线翻译器进行翻译。由于研究人员在评估剖宫产中腰方肌阻滞的镇痛效果时试验设计不同,因此我们决定选择一种有效评估现有证据的方法。我们的分析根据区域麻醉的性质不同进行分层比较,即鞘内吗啡对比鞘内吗啡复合腰方肌阻滞;鞘内吗啡对比腰方肌阻滞;无阻滞或鞘内吗啡对比腰方肌阻滞。无阻滞和无鞘内吗啡组包括接受或不接受鞘内注射短效阿片类药物(如芬太尼和舒芬太尼)的脊髓麻醉患者。必要时我们联系可能符合纳入标准的试验的作者以获得更多的信息,如研究方法或额外的数据。

文献检索方法

一位循证医学图书馆员针对 PubMed 和 Excerpta Medica 数据库制定了系统的检索策略以获取与腰方肌阻滞和剖宫产相关的文章(补充材料 2, <http://links.lww.com/ALN/C506>)。此外,我们还手动搜索了所有可能纳入研究的参考文献获取符合纳入标准的其他试验。同时,我们还搜索了以下国际会议发表的摘要,以查找符合纳入标准的文献:2011 年-2019 年的美国麻醉学会、2013 年-2019 年的美国区域麻醉和疼痛学会、2014 年-2019 年的欧洲区域麻醉学会、2015 年-2020 年的欧洲麻醉学会以及 2013 年-2019 年的产科麻醉和围产期学会。我们还检索了临床试验注册中心(<http://www.clinicaltrials.gov>)和中国学术全文数据库,并联系了可能相关的正在进行或已完成的试验的作者以获得更多数据。

纳入研究的筛选

两名审查者(N.H. 和 M.Z.)对截止 2020 年 10 月 1 日检索到的文献按标题和摘要进行初步筛选。在此之后,按照纳入标准评估所有可能符合条件的文献的全文,进行了第二轮筛选。两人对全文是否纳入的任何分歧都会进行讨论直到达成共识。如果两名审查者无法达成共识,则由第三名审查者(F.A.)做出最后的决定。

资料提取

两位独立审查者 (N.H. 和 M.Z.) 创建并使用标准化的数据提取表提取数据^[14]。两人对数据提取中的任何不一致都会进行讨论直到达成共识。如果两名审查者无法达成共识, 则由第三名审查者 (F.A.) 做出最后的决定。数据提取表会收集以下信息: 研究人群的年龄; 发表的年份; 脊髓麻醉的性质和类型; 所使用的阻滞入路和定位技术; 阻滞操作时间及其方差; 术前、术中和术后镇痛方案; 研究的主要结局和次要结局指标的性质; 在所有随访时间患者静息状态的疼痛评分及其方差; 在所有随访时间区间的镇痛药的用量及其方差; 术后恢复室爆发痛的镇痛需求; 术后首次有镇痛需求的时间; 患者对疼痛缓解的满意度; 呼吸和功能结局; 排尿恢复时间、下床活动时间; 开始哺乳时间及所有报告的阿片类药物相关副作用 (如术后恶心呕吐、过度镇静、呼吸抑制、瘙痒、低血压和尿潴留) 和神经阻滞相关不良事件。数据主要从纳入研究的表格中收集。如果数据仅以图片形式报告, 我们会联系作者以获取更多信息。如果没有得到回复, 我们会使用图形数字化软件 (GraphClick, Arizona Software, 美国) 从图片中提取结果数据。对于从 <http://www.clinicaltrials.gov> 检索并纳入的摘要或试验, 我们会联系通讯作者以获得有关其方法和 / 或结果的数据的更多信息。

方法学质量和偏倚风险的评价

两名独立审查者 (N.H. 和 T.W.) 使用 Cochrane 协作网 (英国伦敦) 的偏倚风险工具来评价本篇纳入的所有试验的方法学质量^[15]。该工具涉及方法学的问题包括随机化、分配、盲法、结局指标的报告以及失访^[15]。出于对试验中研究参与者和研究人员盲法的担忧, 我们预先决定将没有假阻滞组 (侵入性安慰剂) 的研究视为具有高风险的实施偏倚。

上述的两名独立审查者还使用证据推荐、评估、制定与评价分级 (Grades of Recommendation, Assessment, Development, and Evaluation, GRADE)^[16,17] 指南对数据合并后的结果的方法学质量进行评价。两人对方法学质量评估中的任何不一致都进行了讨论直到达成共识。如果两名审查者无法达成共识, 则由第三名审查者 (F.A.) 做出最后的决定。

主要和次要结局指标

本 Meta 分析的两个主要结局包括 (1) 术后 24 h 内累积阿片类药物使用量, 以等效口服吗啡量 (mg 为单位)

表示; (2) 术后 4 h-6 h 静息痛视觉模拟评分 (VAS, 0=无痛, 10=可想象的最严重疼痛)。选择 4 h-6 h 是因为该时间段可以捕捉剖宫产后最严重的疼痛以及腰方肌阻滞的最佳效果^[18]。选择 24 h 作为口服吗啡量的时间段是因为它可能捕获了干预措施的最长持续时间 (即腰方肌阻滞)。

次要镇痛结局包括 48 h 内静息状态加权疼痛评分的曲线下面积的差异, 该指标由 5 个预先指定的时间点 (术后恢复室 [0 h-2 h]、术后 4-6、12、24、48h) 的静息状态疼痛评分来计算; 术后恢复室、术后 4-6、12、24、48h 静息痛严重程度 (VAS 疼痛评分); 首次要求镇痛的时间 (h); 术后恢复室爆发痛的镇痛需求; 术后功能和恢复情况的任何指标, 如下床时间 (h)、排尿恢复时间 (h)、开始哺乳时间 (h); 患者对疼痛缓解的满意度; 和神经阻滞操作时间 (min)。次要安全性结局包括阿片类药物相关副作用 (如术后恶心和呕吐、过度镇静、呼吸抑制、瘙痒、低血压和尿潴留) 和阻滞相关并发症^[19] (如血肿、器官损伤、局部麻醉药全身毒性反应和阻滞失败)。

结局数据的测量

对于第一个主要结局指标, 即术后前 24 h 内的累积阿片类药物使用量, 所有阿片类药物使用量都被转换为等效口服吗啡量 (mg 为单位)^[20]。对于第二个主要结局指标, 即术后 4 h-6 h 的静息痛严重程度, 所有术后疼痛数据均通过 Thorlund 等人描述的方法转换为等值的 0 分-10 分的 VAS 评分 (0=无痛, 10=可想象的最严重疼痛)^[21]。对于次要疼痛结局, 所有数据也以等值的 0 分-10 分的 VAS 评分表示^[21]。患者满意度的测量也转换为等值的 VAS 评分 (0=最不满意, 10=最满意)^[21]。最后, 除非另有说明, 否则所有时间-数据都是以小时为单位显示。

统计分析

对于连续性结局数据, 我们会提取平均值和 SD。如果没有报告平均数, 我们会使用中位数和四分位数来近似估计^[22]。如果报告了平均值和 CI, 我们会通过 Wan 等人^[22] 和 Cochrane 协作网^[23] 描述的方法将其转换为平均值和 SD。但是, 如果上述方法均无法获得 SD, 我们会对该值进行估计^[24]。必要时, 我们会将二分类数据转换为连续性数据以便进行统计汇总^[25]。对于与 (1) 术后恢复室爆发痛的镇痛需求和 (2) 安全性 (即阿片类药物相关副作用和阻滞相关并发症) 相关的二分类结局数据, 结局数据会被转换为总发生数。

Meta 分析

出于本评价的目的,至少有两个试验的数据可用时,我们会对数据进行合并。因为纳入研究间可能存在临床异质性,因此对于可以进行合并的二分类数据,我们使用 Mantel-Haenszel 随机效应模型进行 Meta 分析。对于连续性数据,我们根据逆方差法对数据进行加权,并使用随机效应模型进行合并^[26]。对于主要结局指标(即术后 24 h 阿片类药物使用量和术后 4 h-6 h 静息状态疼痛程度),我们会计算加权均值差及其 95% CI。我们以 $P < 0.025$ 作为两个主要结局指标的统计显著性阈值以降低多重测量偏倚的风险。

对于加权合并静息痛评分的曲线下面积的差值,我们会计算合并静息状态疼痛评分的曲线下面积的均值差及其 99% CI。对于其余次要的连续性结局指标,本研究计算加权平均差值及其 99% CI。对于次要的二分类结局指标,本研究计算比值比及其 99% CI。我们决定对所有次要结局使用 99% CI,是考虑到合并的研究数量较少,以及多重测量偏倚的潜在风险。在使用 Bonferroni-Holm 校正进行的三次比较中,我们预先调整了合并次要结局的统计显著性阈值(P_c ,校正后的统计显著性阈值),以说明所分析的几个次要结局^[27]。

关于曲线下面积分析的解释

根据 VAS 静息痛评分的最小临床重要性差异来解释我们的综合静息痛评分的曲线下面积分析。对于剖宫产,有研究估计 VAS 疼痛评分的最小临床显著差异为 0.99 cm (0 分-10 分, VAS 疼痛评分系统)^[28]。因为我们计划在曲线分析中包含 5 个时间点(即 0-2、4-6、12、24 和 48 h),所以我们使用了调整值,即 3.96 cm·h。如果曲线下面积分析包含 4 个时间点(0-2、4-6、12、24 h),我们使用的调整值为 2.97 cm·h。如果一组比较中的均值差不超过 3.96 cm·h 或 2.97 cm·h,我们认为比较的两组具有临床等效性。

异质性评估

本研究采用 I^2 检验来评估异质性。根据《Cochrane 系统综述手册》的推荐意见, $I^2 > 50\%$ 视为具有显著的异质性^[23]。如果异质性高于我们预先定义临界值,则使用混合建模进行 Meta 回归,以探索我们的主要结局指标是否受到某些先验临床预测因素的影响。只有在至少四项研究被纳入疗效评估,并且协变量中的每组至少包括两个随机对照试验的情况下,本研究才会进行 Meta 回归。Meta 回归分析会检查以下协变量:(1)阻

滞入路(外侧缘或后缘、前缘)^[29,30];(2)阻滞定位技术(超声 vs. 解剖标记 vs. 异感 vs. 神经刺激器)^[31,32];(3)短效/中效(利多卡因和甲哌卡因)与长效(布比卡因、左旋布比卡因和罗比卡因)局部麻醉药^[33];(4)局部麻醉药剂量(换算为布比卡因 mg 量)^[34];(5)局部麻醉药容量(ml);(6)用于脊髓麻醉的局部麻醉药剂量(换算成布比卡因 mg 量)^[34];(7)用于脊髓麻醉的短效麻醉性镇痛药(芬太尼 vs. 舒芬太尼 vs. 可卡因 vs. 未使用);(8)用于脊髓麻醉的长效麻醉性镇痛药剂量(μg);(9)采用的脊髓麻醉方法类型(腰硬联合与单独脊髓麻醉);(10)术后镇痛方式(多模式=阿片类药物联合其他佐剂 vs. 单模式=仅使用阿片类药物)^[35,36]。

发表偏倚的评估

本研究用漏斗图来判断每个结局指标的发表偏倚。对称的、倒置的漏斗图视为没有偏倚^[23]。此外,对于所有的主要结局指标,当至少有三个随机对照试验被纳入疗效评估时,我们使用 Egger 回归检验来评估发表偏倚^[37]。

数据处理

本研究使用 Review Manager 软件(Revman 版本 5.2; 北欧 Cochrane 中心, Cochrane 协作网)生成所有的森林图和漏斗图。使用 Comprehensive Meta-Analysis 3.0 (Engelwood, 美国)进行 Meta 回归。

结果

按照最初的搜索策略,共确定了 77 篇文献。对灰色文献(中国学术全文数据库)的进一步搜索得到了两篇^[38,39]可能符合条件的文献,另有三篇^[40-42]通过与在 <http://www.clinicaltrials.gov> 上注册的已完成和正在进行的临床试验作者通信确认的。这三个试验^[40-42]随后以摘要^[40,41]或全文^[42]的形式发表。在对 82 篇文献的标题和摘要进行初步审查后,因非随机化($n=56$)、非目标的干预($n=6$)和非目标研究人群($n=4$)而排除了 66 篇文献。获取剩余 16 篇文献的全文以评估是否符合纳入标准,其中 4 篇因非随机化^[43]或不恰当比较而排除^[3,29,44]。因此,本系统综述和 meta 分析共纳入 12 项有全文的随机对照试验^[4-8,38-42,45,46]。补充内容 3 (<http://links.lww.com/ALN/C507>)描述了本文的研究流程图。在与纳入研究的作者联系后,其中四个研究的作者^[4-6,46]提供了关于方法学的更多细节,三个研究的作者提供了在后来他们以摘要^[40,41]或全文^[42]形式发表的证实的更

多数数据，只有一项研究^[7]需要使用 GraphClick 软件进行数据提取。

研究特点

本文评估的研究特点和结局如表 1 所示。所有的 12 个随机试验^[4-8,38-42,45,46] 纳入了 924 例在脊髓麻醉下行择期剖宫产的成年产妇。其中 219 例接受吗啡鞘内给药^[5,7,40-42]，132 例接受吗啡鞘内给药复合腰方肌阻滞^[5,6,40,42]；324 例接受腰方肌阻滞（无吗啡鞘内给药）^[4,5,7,8,38-41,45,46]；249 例既未接受腰方肌阻滞也未接受吗啡鞘内给药^[4,5,7,8,38,39,45,46]。4 项研究（n=263 例患者）^[5,6,40,42] 比较了啡鞘内给药与啡鞘内给药复合腰方肌阻滞，4 项研究（n=296 例患者）^[5,7,40,41] 比较了啡鞘内给药与腰方肌阻滞，8 项研究（n=498 例患者）^[4,5,7,8,38,39,45,46] 比较了无腰方肌阻滞或啡鞘内给药与腰方肌阻滞。总共有 11 项研究^[4-6,8,38-42,45,46] 报告了第一个 24 小时内的累积阿片类药物用量（第一个主要结局指标），所有 12 项研究^[4-8,38-42,45,46] 报告了术后 4 h-6 h 的静息痛严重程度（第二个主要结局指标）。4 项研究^[7,8,41,46] 测量了术后功能结局，5 项研究^[4-6,42,46] 评估了阻滞相关的并发症。

本文纳入研究使用的神经阻滞技术和镇痛方案如表 2 所示。所有采用腰方肌阻滞方案的研究均在剖宫产术结束后立即进行操作，并利用不同穿刺技术进行局部麻醉药注射。具体而言，三项研究^[4,38,46] 在腰方肌外侧缘注射局部麻醉药（Ⅰ型腰方肌阻滞），六项研究^[5-7,39,42,45] 在腰方肌后缘注射局部麻醉药（Ⅱ型腰方肌阻滞），两项研究^[8,41] 在腰方肌前缘注射局部麻醉药（Ⅲ型腰方肌阻滞）；一项研究^[40] 没有明确描述局部麻醉药注射部位。12 项研究^[4-8,38-42,45,46] 均采用超声引导阻滞定位。局部麻醉药的种类、浓度和用量各不相同。尽管所有研究^[4-8,38-42,45,46] 均使用长效局部麻醉药，有三项研究^[41,42,45] 使用了含布比卡因的溶液（0.125%-0.25%），八项研究^[4,5,7,8,38-40,46] 使用了含罗哌卡因的溶液（0.2%-0.375%），一项研究^[6] 使用了含左旋布比卡因的溶液（0.25%）。局部麻醉药的注射量在 28 ml-60 ml 之间，均未使用佐剂（如肾上腺素、右美托咪定或可乐定）^[4-8,38-42,45,46]。

每项纳入研究的偏倚风险评估见补充内容 4（<http://links.lww.com/ALN/C508>）。

主要结局指标

第一个 24 h 累计等效口服吗啡量

比较啡鞘内给药与啡鞘内给药复合腰方肌阻滞

时，将四个试验^[5,6,40,42]（n=241：啡鞘内给药组 120 例，啡鞘内给药复合腰方肌阻滞组 121 例）的结果合并。整体上两种方式在 24 小时的镇痛药用量上无差异，二者加权均值差（95% CI）为 0 mg（-2-1； $P=0.450$ ；图 1A）。该分析纳入研究间异质性较低（ $I^2=0\%$ ， $P=0.522$ ），因此未进行 Meta 回归分析。该比较组的发表偏倚风险很低（ $P=0.669$ ），总体的 GRADE 证据质量级别高。

将比较啡内啡与腰方肌阻滞的三个试验^[5,40,41] 的数据合并（n=222：啡鞘内给药组 111 例，腰方肌阻滞组 111 例）。整体上两种方式在 24 小时的镇痛药用量上没有差异，二者加权均值差（95% CI）为 7 mg（-2-15； $P=0.146$ ；图 1B）。该分析纳入研究间异质性较高（ $I^2=55\%$ ， $P=0.113$ ），但由于疗效评估中纳入研究少于 4 项而不能进行 Meta 回归分析。在对（1）鞘内注射短效麻醉性镇痛药（舒芬太尼^[41]）类型和（2）术后镇痛模式（多模式^[5]）进行敏感性分析时，我们的结果是可靠的；但是，在排除未说明^[40]阻滞入路的研究后，疗效评估结果显著改变，显示啡鞘内给药组 24 小时镇痛药用量较低。本分析的所有研究^[5,40,41] 均（1）使用长效局部麻醉药，（2）使用超声引导阻滞位点，（3）进行脊髓麻醉。该比较组的发表偏倚风险很低（ $P=0.695$ ），而由于合并评估的异质性，总体的 GRADE 证据质量级别为中等。

将比较无腰方肌阻滞或啡鞘内给药与腰方肌阻滞的七个试验^[4,5,8,38,39,45,46] 数据合并（n=418：无腰方肌阻滞或啡鞘内给药麻醉组 210 例，腰方肌阻滞组 208 例）。以等效口服啡毫克量计算，无腰方肌阻滞或啡鞘内给药和腰方肌阻滞组等效口服啡量的均数（标准差）分别为 67 mg（54 mg）和 47 mg（40 mg）。加权均值差（95% CI）为 -18 mg（-28--7； $P=0.001$ ；图 1C）。该分析纳入研究异质性较高（ $I^2=95\%$ ， $P<0.00001$ ），使用预定的协变量进行 Meta 回归分析以探索异质性的来源。统计分析不能确认第一个 24h 等效口服啡量与以下因素是否存在相互影响：（1）腰方肌阻滞使用的局部麻醉药剂量（ $P=0.667$ ）、（2）腰方肌阻滞应用的局部麻醉药体积（ $P=0.451$ ）、（3）脊髓麻醉中的局部麻醉药剂量（ $P=0.278$ ）、（4）脊髓麻醉中使用的短效镇痛药种类（芬太尼^[4,5,45] vs. 舒芬太尼^[8,46] vs. 无^[38,39]； $P=0.239$ ）或（5）术后镇痛方式（多模式^[4,5,8,45,46] vs. 单一模式^[38,39]； $P=0.481$ ）。由于每个亚组少于两项研究，其余的协变量无法进行 Meta 回归分析，这些纳入的研

表 1. 纳入研究的特点及报告的结局指标

分组 (n)	患者数 (N)	麻醉方式	主要结局指标	静息痛评分		活动时疼痛评分		阿片使用量		首次镇痛需求时间	阿片相关不良反应	神经阻滞相关并发症	患者满意度	恢复室停留时间	住院时间	呼吸功能相关指标	功能恢复相关指标	神经阻滞成功	作者/年份
				前期	后期	前期	后期	前期	后期										
鞘内吗啡对比鞘内吗啡复合腰方肌阻滞																			
1. 鞘内吗啡复合腰方肌阻滞 (45)	90	脊髓麻醉	阿片使用量	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	Irwin 2019
2. 鞘内吗啡 (45)																			
1. 鞘内吗啡复合腰方肌阻滞 (44)	176	脊髓麻醉	疼痛评分	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	Tamura 2019
2. 鞘内吗啡 (44)																			
3. 腰方肌阻滞 (44)																			
4. 无神经阻滞或鞘内吗啡 (44)																			
1. 鞘内吗啡复合腰方肌阻滞 (15)	43	脊髓麻醉	阿片使用量	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	Ferreira 2020
2. 鞘内吗啡 (13)																			
3. 腰方肌阻滞 (15)																			
1. 鞘内吗啡复合腰方肌阻滞 (28)	75	脊髓麻醉	未明确	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	Pangthipampai 2020
2. 鞘内吗啡 (27)																			
3. 腰方肌阻滞 (20) *																			
鞘内吗啡对比腰方肌阻滞																			
1. 鞘内吗啡 (60)	120	脊髓麻醉	阿片使用量	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	Felfel 2018
2. 腰方肌阻滞 (60)																			
1. 鞘内吗啡 (30)	90	脊髓麻醉	综合镇痛评分	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	Salama 2019
2. 腰方肌阻滞 (30)																			
3. 无神经阻滞或鞘内吗啡 (30)																			
1. 鞘内吗啡复合腰方肌阻滞 (44)	176	脊髓麻醉	疼痛评分	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	Tamura 2019
2. 鞘内吗啡 (44)																			
3. 腰方肌阻滞 (44)																			

表 1. 纳入研究的特点及报告的结局指标

分组 (n)	患者数 (N)	麻醉方式	主要结局指标	静息痛评分		活动时疼痛评分		阿片使用量		首次镇痛需求时间	阿片相关不良反应	神经阻滞相关并发症	患者满意度	恢复室停留时间	住院时间	呼吸功能相关指标	功能恢复相关指标	神经阻滞成功	作者/年份
				前期	后期	前期	后期	前期	后期										
4. 无神经阻滞或鞘内吗啡 (44)		脊髓麻醉	阿片使用量	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	Ferreira 2020
1. 鞘内吗啡复合腰方肌阻滞 (15)	43	脊髓麻醉	阿片使用量	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	
2. 鞘内吗啡 (13)																			
3. 腰方肌阻滞 (15)																			
无神经阻滞或鞘内吗啡对比腰方肌阻滞																			
1. 腰方肌阻滞 (25)	50	脊髓麻醉	阿片使用量	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	Blanco 2015
2. 无神经阻滞或鞘内吗啡 (25)																			
1. 腰方肌阻滞 (20)	40	脊髓麻醉	阿片使用量	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	Krohg 2018
2. 无神经阻滞或鞘内吗啡 (20)																			
1. 腰方肌阻滞 (30)	60	脊髓麻醉	阿片使用量	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	Mieszkowski 2018
2. 无神经阻滞或鞘内吗啡 (30)																			
1. 腰方肌阻滞 (35)	70	脊髓麻醉	阿片使用量	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	Hansen 2019
2. 无神经阻滞或鞘内吗啡 (35)																			
1. 鞘内吗啡 (30)	90	脊髓麻醉	综合镇痛评分	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	Salama 2019
2. 腰方肌阻滞 (30)																			
3. 无神经阻滞或鞘内吗啡 (30)																			
1. 鞘内吗啡复合腰方肌阻滞 (44)	176	脊髓麻醉	疼痛评分	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	Tamura 2019
2. 鞘内吗啡 (44)																			
3. 腰方肌阻滞 (44)																			
4. 无神经阻滞或鞘内吗啡 (44)																			
1. 腰方肌阻滞 (35)	70	脊髓麻醉	阿片使用量	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	Wang 2019
2. 无神经阻滞或鞘内吗啡 (35)																			

* 该组患者行腰方肌阻滞但未行脊髓麻醉。前期, 术后 24 h 及以内; 后期, 术后 24 h 以后; PACU, 麻醉后恢复室。

究^[4,5,8,38,39,45,46]均(1)使用长效局部麻醉药,(2)使用超声引导阻滞位点,(3)未使用长效麻醉药(吗啡)。我们的结果中对阻滞入路(腰方肌前方注射^[8])和脊髓麻醉方式(联合硬膜外注射^[39])的敏感性分析也是可靠的。在这一比较组中,发表偏倚的风险较低($P=0.205$),并且由于合并估计的异质性,总体的 GRADE 证据质量级别为中等。

术后 4 h-6 h 静息痛严重程度

将比较吗啡鞘内给药与吗啡鞘内给药复合腰方肌阻滞的三个试验^[5,6,42]($n=213$: 吗啡鞘内给药组 107 例, 吗啡鞘内给药复合腰方肌阻滞组 106 例)数据合并。总体上,两种方法在术后 4 h-6 h 静息痛评分没有差异,加权均差(95% CI)为 -0.1 cm ($-0.7-0.4$; $P=0.510$; 图 2A)。该分析为低度异质性($I^2=9\%$, $P=0.328$),未进行 Meta 回归分析。这个比较组发表偏倚的风险很低($P=0.769$),总体的 GRADE 证据质量级别为高。

将比较吗啡鞘内给药和腰方肌阻滞的三个试验^[5,7,41]数据合并($n=254$: 吗啡鞘内给药组 128 例, 腰方肌阻滞组 126 例)。总体来说,两种方法在术后 4 h-6 h 的静息痛评分没有差异,加权均差(95% CI)为 0.6 cm ($-0.7-1.8$; $P=0.259$; 图 2B)。该分析具有高度异质性($I^2=91\%$, $P<0.0001$);但由于纳入疗效评估的研究不到四项无法进行 Meta 回归分析。我们的结果对以下因素的敏感性分析是可靠的:(1)阻滞入路(腰方肌前方注射^[41]),(2)脊髓麻醉中使用的短效麻醉药类型(舒芬太尼^[41]、芬太尼^[5]和无^[7])和(3)术后镇痛方式(单一模式^[41])。本分析纳入所有(1)使用长效局部麻醉药,(2)使用超声引导阻滞位点,(3)进行脊髓麻醉的研究^[5,7,41]。这一比较组的发表偏倚风险较低($P=0.376$),并且由于合并估计的异质性,总体的 GRADE 证据质量级别为中等。

将比较未行腰方肌阻滞或吗啡鞘内给药与腰方肌阻滞的 8 个试验^[4,5,7,8,38,39,45,46]数据合并($n=478$: 无阻滞或吗啡鞘内给药组 240 例, 腰方肌阻滞组 238 例)。总体而言,加权均差(95% CI)为 -1.5 cm ($-2.4-0.6$; $P<0.00001$; 图 2C),支持腰方肌阻滞方法的有效性。该分析具有高度异质性($I^2=92\%$, $P<0.00001$),使用预定的协变量进行 Meta 回归分析以探索异质性的来源。该分析发现术后 4 h-6 h 疼痛评分与(1)阻滞应用的局部麻醉药体积($P=0.014$)和(2)脊髓麻醉中局部麻醉药剂量($P=0.001$)间存在相互影响。然而,本研究没

有发现术后 4 h-6 h 的疼痛评分与以下因素存在相互影响:(1)阻滞中的局部麻醉药剂量($P=0.162$)和(2)脊髓麻醉中使用的短效麻醉药类型(芬太尼^[4,5,45]vs. 舒芬太尼^[8,46]vs. 无^[7,38,39]; $P=0.674$)和(3)术后镇痛方式(多模式^[4,5,7,8,45,46]vs. 单一模式^[38,39]; $P=0.295$)的影响。由于每个亚组少于两项研究,其余的协变量无法进行 Meta 回归分析,这些研究^[4,5,7,8,38,39,45,46]包括(1)使用长效局部麻醉药,(2)使用超声引导阻滞位点,(3)在脊髓麻醉中不使用长效镇痛药(如吗啡)等因素。在对阻滞入路(腰方肌前方注射^[8])和所用脊髓麻醉方法(联合脊髓硬膜外用^[39])进行敏感性分析时,我们的结果是可靠的。这一比较组的发表偏倚风险较低($P=0.703$),但由于合并估计的异质性,总体的 GRADE 证据质量级别为中等。

继发镇痛结局

静息痛严重程度的曲线下面积

在所有比较中,计算各组在恢复室停留期间(0 h-2 h)以及术后 4-6、12、24 和 48 h 的加权静息痛评分。每次比较纳入分析的患者数量不同。

在吗啡鞘内给药与吗啡鞘内给药复合腰方肌阻滞的比较中,48 h 内曲线下静息痛评分曲线下面积的均值差(99% CI)为 -0.4 cm·h ($-1.1-0.3$; $P=0.186$),表明两组之间无差异(补充内容 5, <http://links.lww.com/ALN/C509>; 以及补充内容 6, <http://links.lww.com/ALN/C510>)。Bonferroni-Holm 校正的 P 值显示结果是可靠的($P>P_c$)。此外,48 h 内累计曲线下面积均值差未达到有临床意义变化的最小阈值(3.96 cm·h),这表明两组之间的差异没有临床意义。

吗啡鞘内给药与腰方肌阻滞的比较中,没有足够的涵盖 48 h 的时间段;在术后第一个 24 h 的时间段内,静息痛评分曲线下面积的均值差(99% CI)为 -0.2 cmh ($-0.7-0.5$; $P=0.321$),表明两组之间无差异(补充内容 5, <http://links.lww.com/ALN/C509>; 以及补充内容 6, <http://links.lww.com/ALN/C510>)。Bonferroni-Holm 校正的 P 值显示结果是可靠的($P>P_c$)。此外,24 h 内累计曲线下面积均值差并未达到临床意义变化的最小阈值(2.96 cm·h),这表明两组之间的差异没有临床意义。

对于 48 h 时间段无腰方肌阻滞或吗啡鞘内给药与腰方肌阻滞的比较,静息痛评分曲线下面积的均值差(99% CI)为 -4.4 cm·h ($-5.0-3.80$); $P<0.00001$; (补

表 2. 纳入研究中神经阻滞技术及镇痛方案详情

麻醉方案	术后镇痛补充用药	定位方式	神经阻滞局部麻醉药注射量	是否行假阻滞	作者 / 年份
腰方肌阻滞的特点					
阻滞技术:					
1. 在腰方肌外侧缘注射药物					
2. 在腰方肌后缘注射药物					
3. 在腰方肌前缘注射药物					
鞘内吗啡对比鞘内吗啡复合腰方肌阻滞	PCA 吗啡；每 6 h 口服 1 g 扑热息痛；每 12 h 口服 75 mg 双氯芬酸钠；PCA 结束后口服 5 mg 羟考酮	超声	40 ml 0.25% 左旋布比卡因	否	Irwin 2019
脊髓麻醉：10.0 mg-11.5 mg 重比重布比卡因 20 μg 芬太尼，100 μg 吗啡	疼痛评分 > 3 分时口服 50 mg 双氯芬酸钠；疼痛评分 3 分-5 分时 IV 15 mg 喷他佐辛；疼痛评分 > 6 分时 IV 15 mg/kg 对乙酰氨基酚并 IV 15 mg 喷他佐辛；必要时口服 NSAID	超声	0.45 ml/kg 0.3% 罗哌卡因（每一侧）	是	Tamura 2019
脊髓麻醉：11.0 mg-12.5 mg 重比重布比卡因 10 μg 芬太尼 +/-100 μg 吗啡	PCA 吗啡	超声	40 ml 0.375% 罗哌卡因	不适用	Ferreira 2020
脊髓麻醉：12.5 mg 重比重布比卡因，20 μg 芬太尼 +/-80 μg 吗啡	PCA 吗啡	超声	50 ml 0.25% 布比卡因	不适用	Pangthipampai 2020
鞘内吗啡对比腰方肌阻滞	PCA 吗啡	超声	40 ml 0.125% 罗哌卡因	不适用	Felfel 2018
脊髓麻醉：10 mg 重比重布比卡因，5 μg 舒芬太尼 +/-100 μg 吗啡	PCA 吗啡	超声	48 ml 0.375% 罗哌卡因	是	Salama 2019
脊髓麻醉：12.5 mg 重比重布比卡因 +/-100 μg 吗啡	PCA 吗啡；IV 1 g 扑热息痛；必要时 IV 1 g 扑热息痛；100 mg 双氯芬酸钠直肠给药	超声	40 ml 0.125% 罗哌卡因	不适用	Felfel 2018
脊髓麻醉：11.0 mg-12.5 mg 重比重布比卡因 10 μg 芬太尼 +/-100 μg 吗啡	疼痛评分 > 3 分时口服 50 mg 双氯芬酸钠；疼痛评分 > 3 分时口服 50 mg 双氯芬酸钠；疼痛评分 > 6 分时 IV 15 mg/kg 对乙酰氨基酚并 IV 15 mg 喷他佐辛；必要时口服 NSAID	超声	0.45 ml/kg 0.3% 罗哌卡因（每一侧）	是	Tamura 2019
脊髓麻醉：12.5 mg 重比重布比卡因，20 μg 芬太尼 +/-80 μg 吗啡	PCA 吗啡	超声	40 ml 0.375% 罗哌卡因	不适用	Ferreira 2020
无神经阻滞或鞘内吗啡对比腰方肌阻滞	PCA 吗啡；每 8 h 口服 1 g 扑热息痛；每 8 h 口服 100 mg 酮洛芬	超声	0.2 ml/kg 0.125% 布比卡因（每一侧）	是	Blanco 2015
脊髓麻醉：15 mg 重比重布比卡因，20 μg 芬太尼	PCA ketobemidone；每 6 h 口服 1 g 扑热息痛；每 6 h 口服 100 mg 布洛芬	超声	0.4 ml/kg 0.2% 罗哌卡因（每一侧）	是	Krohg 2018
脊髓麻醉：10 mg 等比重布比卡因，4 μg 舒芬太尼	IV 1 g 扑热息痛；必要时每 4 h 皮下注射 5 mg 吗啡	超声	48 ml 0.375% 罗哌卡因	否	Mieszkowski 2018
脊髓麻醉：12.5 mg 重比重布比卡因，20 μg 芬太尼	PCA 舒芬太尼；必要时硬膜外给药	超声	60 ml 0.25% 罗哌卡因	否	Zhang 2018
脊髓麻醉：15 mg 重比重罗哌卡因	PCA 吗啡或口服吗啡或口服羟考酮；每 6 h 口服 1 g 扑热息痛；必要时每 8 h 口服 400 mg 布洛芬	超声	60 ml 0.375% 罗哌卡因	是	Hansen 2019
脊髓麻醉：10 mg 重比重布比卡因，2.5 μg 舒芬太尼	PCA 吗啡；IV 1 g 扑热息痛；必要时 IV 1 g 扑热息痛；100 mg 双氯芬酸钠直肠给药	超声	48 ml 0.375% 罗哌卡因	是	Salama 2019
脊髓麻醉：12.5 mg 重比重布比卡因 +/-100 μg 吗啡	疼痛评分 > 3 分时口服 50 mg 双氯芬酸钠；疼痛评分 3 分-5 分时 IV 15 mg 喷他佐辛；疼痛评分 > 6 分时 IV 15 mg/kg 对乙酰氨基酚并 IV 15 mg 喷他佐辛；必要时口服 NSAID	超声	0.45 ml/kg 0.3% 罗哌卡因（每一侧）	是	Tamura 2019
脊髓麻醉：11.0 mg-12.5 mg 重比重布比卡因 10 μg 芬太尼 +/-100 μg 吗啡	PCA 吗啡	超声	48 ml 0.375% 罗哌卡因	是	Salama 2019
脊髓麻醉：10 mg 重比重罗哌卡因	PCA 吗啡	超声	48 ml 0.375% 罗哌卡因	是	Wang 2019

所有纳入研究均未说明切口镇痛是否成功；所有的神经阻滞操作均在术后进行。IV，静脉注射；NSAID，非甾体抗炎药；PCA，患者自控镇痛。

充内容 5, <http://links.lww.com/ALN/C509>; 以及补充内容 6, <http://links.lww.com/ALN/C510>, 利于腰方肌阻滞组, Bonferroni-Holm 校正的 P 值显示结果有较强的可靠性 ($P < P_c = 0.006$)。此外, 48 h 内累计曲线下面积均值差超过临床意义变化的最小阈值 (3.96 cm·h), 提示与无腰方肌阻滞比较, 腰方肌阻滞可产生具有临床意义的缓解疼痛效果。

其他时间的静息痛严重程度评分。

吗啡鞘内给药与吗啡鞘内给药复合腰方肌阻滞的比较中, 恢复室停留期间^[5,40]、术后 12 h^[6,42]、24 h^[5,6,40,42]、及 48 h^[6,42] 的静息痛评分加权均值差 (99% CI) 分别为 0.1 cm (-0.3-0.5; $P=0.657$)、0.0 cm (-0.5-0.4; $P=0.815$)、0.0 cm (-0.9-0.8; $P=0.875$) 和 0.1 cm (-0.4-0.6; $P=0.724$),

(补充内容 6, <http://links.lww.com/ALN/C510>), 这些差异无统计学意义, Bonferroni-Holm 校正 P 值显示结果是可靠的 ($P > P_c$)。在所有时间点的 GRADE 证据质量级别均为高。

吗啡鞘内给药和腰方肌阻滞的比较中, 术后恢复室停留期间以及术后 12 h^[7,41] 和 24 h^[5,7,40,41] 静息痛评分的加权均值差 (99% CI) 分别为 0.1 cm (-0.3-0.4; $P=0.511$)、-1.1 cm (-3.8-1.6; $P=0.289$) 和 -0.3 cm (-1.8-1.3; $P=0.659$), (补充内容 6, <http://links.lww.com/ALN/C510>)。这些差异无统计学意义, Bonferroni-Holm 校正 P 值显示结果是可靠的 ($P > P_c$)。没有足够的对 48 h 时间点评分进行分析。由于合并估计中存在显著的异质性, 在所有时间点 GRADE 证据质量级

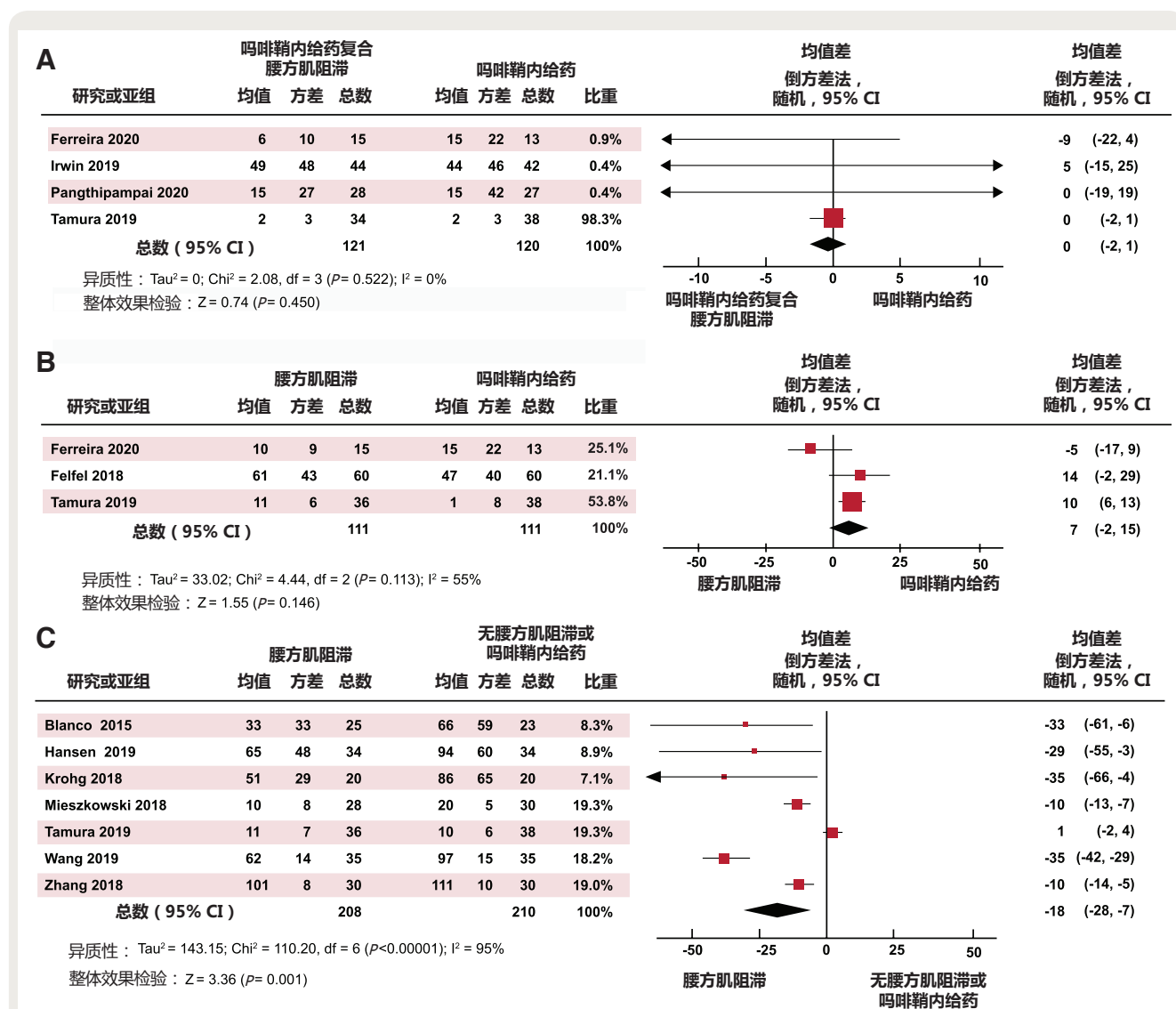


图 1. 术后 24 h 内口服吗啡等效量的森林图: (A) 鞘内吗啡对比鞘内吗啡复合腰方肌阻滞, (B) 鞘内吗啡对比腰方肌阻滞, (C) 无神经阻滞或鞘内吗啡对比腰方肌阻滞。加权均值差的汇总评估及 95% CI 如图所示。汇总评估用方块表示, 95% CI 用线段表示。

别为中等。

无腰方肌阻滞或吗啡鞘内给药与腰方肌阻滞的比较中, 术后在恢复室停留期间^[4,5,7,8,38,39,46]和12 h^[4,7,8,38,39,45,46]、24 h^[4,5,7,8,38,39,45,46]及48 h^[4,7,38,39,45,46]静息痛评分的加权均值差(99% CI)分别为-0.8 cm(-1.6~-0.1; $P=0.003$)、-1.4 cm(-2.9~0.0; $P=0.012$)、-0.7 cm(-1.3~0.0; $P=0.009$)和-0.2 cm(-0.5~0.0; $P=0.006$) (补充内容6, <http://links.lww.com/ALN/C510>)。腰方肌阻滞可减轻术后在恢复室停留期间、术后24 h和48 h的疼痛, 但术后12 h疼痛评分与无腰方肌阻滞或无吗啡鞘内给药无差异。经Bonferroni-Holm校正后, (1) 术后在恢复室停留期间($P < P_c = 0.007$)、(2) 24 h($P < P_c = 0.010$)

及(3) 48 h($P < P_c = 0.008$)的 P 值是稳定的。尽管在12 h的时间点评分(99% CI在0两侧)无差异, 但Bonferroni-Holm校正显示 P 值有统计学意义($P < P_c = 0.013$)。在48 h的时间点, GRADE证据质量级别为高, 但在其他时间点由于合并评估中存在显著的异质性, GRADE证据质量级别为中等。

镇痛需求时间

对于(1) 吗啡鞘内给药与吗啡鞘内给药复合腰方肌阻滞的比较以及(2) 吗啡鞘内给药与腰方肌阻滞的比较, 没有足够的数据进行分析。

对于无腰方肌阻滞或吗啡鞘内给药与腰方肌阻滞的比较, 五项研究^[4,7,8,38,39]($n=318$; 无腰方肌阻滞或

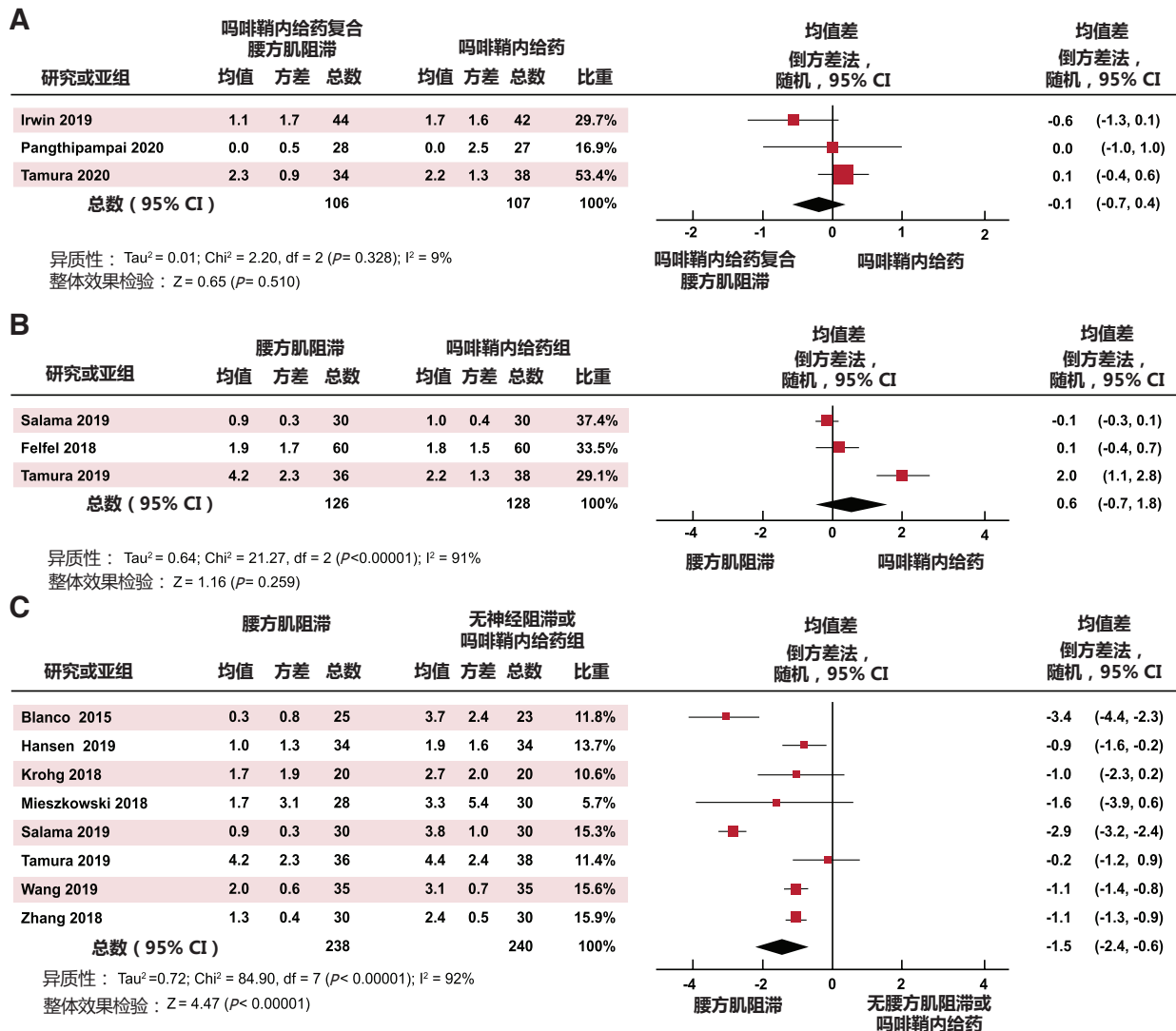


图 2. 术后 4 h-6 h 静息状态下疼痛评分的森林图: (A) 鞘内吗啡对比鞘内吗啡复合腰方肌阻滞, (B) 鞘内吗啡对比腰方肌阻滞, (C) 无神经阻滞或鞘内吗啡对比腰方肌阻滞。加权均数差的汇总评估及 95% CI 如图所示。汇总评估用方块表示, 95% CI 用线段表示。

吗啡鞘内给药组 159 例, 腰方肌阻滞组 159 例) 提供了可供汇总统计分析的数据。总体来说, 腰方肌阻滞与无阻滞或鞘内吗啡相比, 没有延迟首次镇痛需求的时间, 加权均值差 (99% CI) 为 7.5 h (-6.3-21.4; $P=0.166$, $I^2=100\%$; 补充内容 6, <http://links.lww.com/ALN/C510>)。Bonferroni-Holm 校正后 P 值是可靠的 ($P>P_c=0.025$)。由于合并估计中存在显著的异质性, GRADE 证据质量级别为中等。

下床活动时间

对于吗啡鞘内给药麻醉与吗啡鞘内给药麻醉复合腰方肌阻滞的比较, 没有足够的数据进行分析。

对于吗啡鞘内给药和腰方肌阻滞的比较, 两项研究^[7,41] ($n=180$: 吗啡鞘内给药组 90 例, 腰方肌阻滞组 90 例) 提供了可供汇总统计的数据。总体来说, 腰方肌阻滞与吗啡鞘内给药麻醉相比, 没有减少恢复下床活动所需时间, 加权均值差 (99% CI) 为 1.4 h (-1.2-4.0; $P=0.161$, $I^2=80\%$; 补充内容 6, <http://links.lww.com/ALN/C510>)。Bonferroni-Holm 校正 P 值是可靠的 ($P>P_c=0.006$)。因为合并估计中存在显著的异质性, GRADE 证据质量级别为中等。

对于无腰方肌阻滞或吗啡鞘内给药麻醉与腰方肌阻滞的比较, 三项研究^[7,8,46] ($n=168$: 无腰方肌阻滞或吗啡鞘内给药麻醉组 84 例, 腰方肌阻滞组 84 例) 提供了可供汇总统计的数据。总体来说, 腰方肌阻滞与无阻滞或吗啡鞘内给药麻醉相比, 没有减少下床活动所需时间, 加权均值差 (99% CI) 为 1.3 h (-0.1-2.6; $P=0.017$, $I^2=64\%$; 补充内容 6, <http://links.lww.com/ALN/C510>)。Bonferroni-Holm 校正 P 值显示结果是可靠的 ($P>P_c=0.016$)。因为合并估计中存在显著的异质性, GRADE 证据质量级别为中等。

患者满意度

对于吗啡鞘内给药麻醉与腰方肌阻滞的比较, 三项研究^[7,8,41] ($n=208$: 吗啡鞘内给药麻醉组 103 例, 腰方肌阻滞组 105 例) 提供了可供汇总统计的数据。总体来说, 腰方肌阻滞与吗啡鞘内给药麻醉在患者满意度方面无差异, 加权均值差 (99% CI) 为 2.2 cm (-3.8-8.1; $P=0.346$, $I^2=100\%$; 补充内容 6, <http://links.lww.com/ALN/C510>)。Bonferroni-Holm 校正 P 值显示结果是可靠的 ($P>P_c=0.007$)。因为合并估计中存在显著的异质性, GRADE 证据质量级别为中等。

对于 (1) 吗啡鞘内给药麻醉与吗啡鞘内给药麻醉复合腰方肌阻滞, 以及 (2) 无腰方肌阻滞或吗啡鞘内给药麻醉与腰方肌阻滞的比较, 没有足够的数据进行分析。

阿片类药物副作用

对于吗啡鞘内给药麻醉与吗啡鞘内给药麻醉复合腰方肌阻滞的比较, 四项研究^[5,6,40,42] ($n=241$: 吗啡鞘内给药组 120 例, 吗啡鞘内给药复合腰方肌阻滞组 121 例) 提供了可供汇总统计的数据。总体来说, 吗啡鞘内给药麻醉复合腰方肌阻滞与吗啡鞘内给药相比对这个指标的影响无差异 ($P=0.359$; 补充内容 6, <http://links.lww.com/ALN/C510>)。Bonferroni-Holm 校正后 P 值显示结果是可靠的 ($P>P_c=0.010$)。GRADE 证据质量级别为高。

至于吗啡鞘内给药麻醉与腰方肌阻滞的比较, 四项研究^[5,7,40,41] ($n=282$: 吗啡鞘内给药组 141 例, 腰方肌阻滞组 141 例) 提供了可供统计汇总的数据。总的来说, 腰方肌阻滞使阿片类药物相关副作用的发生率降低了 0.5 倍 (95% CI, 0.2-0.9; $P=0.005$, $I^2=0\%$; 补充内容 6, <http://links.lww.com/ALN/C510>)。Bonferroni-Holm 校正后 P 值显示结果是可靠的 ($P>P_c=0.006$)。GRADE 证据质量级别为高。

对于无腰方肌阻滞或吗啡鞘内给药麻醉与腰方肌阻滞的比较^[4,5,7,8,39,45,46], 7 项研究 ($n=406$: 无阻滞或吗啡鞘内给药组 205 例, 腰方肌阻滞组 201 例) 提供了可供汇总统计的数据。总体来说, 腰方肌阻滞与无腰方肌阻滞或吗啡鞘内给药相比在该指标上无差异。 ($P=0.289$; 补充内容 6, <http://links.lww.com/ALN/C510>)。Bonferroni-Holm 校正后 P 值显示结果是可靠的 ($P>P_c=0.050$)。GRADE 证据质量级别为高。

阻滞相关并发症

在本分析所包含的所有研究^[4,6,42,46] 中, 未报告与阻滞相关的并发症 (即血肿、器官损伤、局部麻醉药全身毒性和阻滞失败) (补充内容 6, <http://links.lww.com/ALN/C510>)。由于纳入分析的研究有限, GRADE 证据质量级别为低。

未充分报告的结果

所有纳入的试验均未评估恢复室爆发痛镇痛需求、排尿恢复时间、开始哺乳时间和腰方肌阻滞操作时间。

讨论

本系统综述和 Meta 分析阐明了腰方肌阻滞在脊髓

麻醉下行择期剖宫产术后镇痛中的潜在作用。具体来说,术后 24 h 静息痛评分和镇痛药用量的数据表明,腰方肌阻滞似乎对已经接受吗啡鞘内给药患者的镇痛效应无累加作用。与吗啡鞘内给药相比,腰方肌阻滞作为一种镇痛替代方法似乎也无优势。然而,证据表明在脊髓麻醉下行剖宫产术但无吗啡鞘内给药的情况下,腰方肌阻滞术后镇痛方案显示出了镇痛优势。这体现在改善了术后 4 h-6 h 内急性静息痛控制、降低了术后 24 h 镇痛药用量以及(有临床意义地)改善了术后 48 h 内总体静息痛评分。最后,本研究未发现未行腰方肌阻滞和吗啡鞘内给药与腰方肌阻滞之间在所有其他镇痛有效性及安全性指标(阿片相关副作用和阻滞相关并发症)上存在差异。总而言之,这些研究结果不支持吗啡鞘内给药复合腰方肌阻滞用于脊髓麻醉剖宫产术后镇痛,因为腰方肌阻滞无镇痛累加效应。然而,对于接受脊髓麻醉而无吗啡鞘内给药的患者可考虑选择腰方肌阻滞术后镇痛。

剖宫产后疼痛控制不当可能不利于术后早期活动和恰当地护理新生儿^[47]。在加速康复外科时代^[47],剖宫产术后疼痛管理主要采用多模式镇痛,包括对乙酰氨基酚、非甾体类抗炎药物、长效阿片类鞘内给药(如吗啡鞘内给药),偶尔也包括弱阿片类药物^[48-50]。根据当前指南,吗啡鞘内给药在多模式镇痛方案中起主要作用^[1,51];我们的研究结果进一步强调了吗啡鞘内给药在多模式镇痛中不可或缺的作用^[52]以及它相对于择期剖宫产术后其他镇痛替代方案的优越性。然而,在没有鞘内注射吗啡的情况下,剖宫产术后镇痛管理可能会面临挑战。在这种特定情况下,复合腰方肌阻滞似乎有确切的镇痛优势,这也许提示在鞘内用药镇痛效果不佳和无法或避免鞘内吗啡给药患者中腰方肌阻滞具有潜在的应用前景^[53]。

也有研究建议其他一些腹壁阻滞,如腹横肌平面阻滞^[54]、竖脊肌平面阻滞^[55,56]及髂腹下髂腹股沟神经阻滞^[57,58]用于剖宫产术后镇痛。但是包括吗啡鞘内给药在内的多模式镇痛是一种强效的镇痛方案,可减少其他任何镇痛措施干预的需求。事实上,在采用吗啡鞘内给药在内的多模式方案中复合腹横肌平面阻滞并不能产生额外镇痛效果的前期研究结果也证实了这一观点^[54]。这一早期发现与我们此文得出的结论出奇的相似,这似乎限制了腰方肌阻滞在临床(术后镇痛)中的应用。也就是说,腰方肌阻滞不是一种良性干预措施,而且已有研究发现它与几种并发症有关,包括血肿形成和器官损伤^[19],尽管本文没有发现与阻滞相关的并发症,但显然我们的分析不足以确定它们的真实发生率。此外,实

施阻滞体位摆放需要更多的时间和精力(腰方肌前缘和后缘注射需采用侧卧位)以及神经阻滞操作技能,这些对于有些医疗中心来说可能是不现实的。

优势和局限性

我们的系统综述和 Meta 分析有以下几个优点。首先,全面综合了所有临床情况下采用腰方肌阻滞用于剖宫产术后镇痛方案的证据。其次,通过综合搜索策略,我们能够成功地纳入非英语研究和在 <http://www.clinicaltrials.gov> 上注册的已完成或正在进行的研究。第三,通过与所有被纳入研究的通讯作者联系,我们获得分析中所需的更多数据。第四,我们成功地汇总并进行了对所有设定的多个临床重要结局对比的 Meta 回归分析。最后,所有次要结局的 Bonferroni-Holm 校正 P 值均显示结果是可靠的。

本系统综述和 Meta 分析也存在一些需要关注的局限性。首先,我们的主要和次要结局统计分析都表现为高度异质性,这些在我们的 Meta 回归分析中没有得到充分解释。其他无法解释的异质性可能归因于鞘内短效阿片给药的剂量、椎管内局部麻醉药用量及术后多模式镇痛方案的差异。其次,许多纳入研究的样本量都很小,存在高估治疗效果的风险^[59]。比如,关于比较吗啡鞘内给药设置和吗啡鞘内给药的结论是基于三到四项研究的数据得出的,需要更多的验证性研究。此外,比较吗啡鞘内给药治疗效应的结果似乎是由一项临床试验得出的^[5],但是排除该试验进行 *post hoc* 灵敏度分析并没有改变结果。第三,由于阻滞技术盲法困难,许多纳入研究的试验也有中高的偏倚风险。第四,因为报道例数有限,没有评估所有纳入研究中报告的重要临床结局(如排尿时间和母乳喂养时间)的不一致性。第五,尽管本文没有发现任何阻滞相关的并发症,但是合并样本量不足以达到评估不常见临床结局的统计学效力,从而导致证据质量下降。第六,据报道剖宫产患者产后内脏痛发生率在 50% 以上^[60],理论上她们可能受益于(腰方肌阻滞)传说中局部麻醉药扩散至胸椎旁间隙(而产生的镇痛效应)^[61,62]。然而,因为所纳入的试验并没有特意评估内脏疼痛,我们无法确定是否存在这种获益。第七,不同短效阿片类(如芬太尼和舒芬太尼)鞘内给药种类和剂量的差异可能有混杂效应,但是 Meta 回归分析没有发现其间有关联性。第八,尽管我们在次要结局分析中校正了 P 值($P < 0.01$),但是由于次要结局众多,我们可能没有完全消除 I 类错误的风险。第九,我们无法评估阻滞操作时间,这显然对在手术室内停留的时长和医

疗费用有影响。最后，由于剖宫产术后吗啡鞘内给药的强效镇痛作用，研究镇痛效果本身并不是量化躯干阻滞在剖宫产术中优势的最优途径。未来解决类似问题的研究可能需要考虑不同的结局，如功能性结局和恢复质量。

结论

综上所述，中等质量证据表明，腰方肌阻滞似乎不能为已接受吗啡鞘内镇痛的产妇提供额外的镇痛作用。然而，对于接受脊髓麻醉而无鞘内吗啡给药的剖宫产患者，腰方肌阻滞可提供有效的术后镇痛效果。在这类患者中，腰方肌阻滞的镇痛效果体现在减少术后 24 h 使用的等效口服吗啡量及术后 48 h 内静息痛有临床意义的改善。

赞助

Research Support

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

利益冲突

Competing Interests

Dr. Essandoh receives consultancy fees from Boston Scientific (Marlborough, Massachusetts) and S4 Medical (Ohio). The remaining authors declare no competing interests.

通信地址

Correspondence

Address correspondence to Dr. Abdallah: Department of Anesthesiology and Pain Medicine and The Ottawa Hospital Research Institute, University of Ottawa, The Ottawa Hospital General Campus, 501 Smyth Road, Ottawa, Ontario, Canada, K1H 8L6. FABdallah@toh.ca. This article may be accessed for personal use at no charge through the Journal Web site, www.anesthesiology.org.

参考文献

References

- Dahl JB, Jeppesen IS, Jorgensen H, Wetterslev J, Moiniche S: Intraoperative and postoperative analgesic efficacy and adverse effects of intrathecal opioids in patients undergoing cesarean section with spinal anesthesia: A qualitative and quantitative systematic review of randomized controlled trials. *Anesthesiology* 1999; 91:1919–27
- Sultan P, Halpern SH, Pushpanathan E, Patel S, Carvalho B: The effect of intrathecal morphine dose on outcomes after elective cesarean delivery: A meta-analysis. *Anesth Analg* 2016; 123:154–64
- Blanco R, Ansari T, Riad W, Shetty N: Quadratus lumborum block versus transversus abdominis plane block for postoperative pain after cesarean delivery: A randomized controlled trial. *Reg Anesth Pain Med* 2016; 41:757–62
- Mieszkowski MM, Mayzner-Zawadzka E, Tuyakov B, Mieszkowska M, Żukowski M, Waśniewski T, Onichimowski D: Evaluation of the effectiveness of the Quadratus Lumborum Block type I using ropivacaine in postoperative analgesia after a cesarean section: A controlled clinical study. *Ginekol Pol* 2018; 89:89–96
- Tamura T, Yokota S, Ando M, Kubo Y, Nishiwaki K: A triple-blinded randomized trial comparing spinal morphine with posterior quadratus lumborum block after cesarean section. *Int J Obstet Anesth* 2019; 40:32–8
- Irwin R, Stanescu S, Buzaiianu C, Rademan M, Roddy J, Gormley C, Tan T: Quadratus lumborum block for analgesia after caesarean section: A randomised controlled trial. *Anaesthesia* 2020; 75:89–95
- Salama ER: Ultrasound-guided bilateral quadratus lumborum block vs. intrathecal morphine for postoperative analgesia after cesarean section: A randomized controlled trial. *Korean J Anesthesiol* 2020; 73: 121–8
- Hansen CK, Dam M, Steingrimsdottir GE, Laier GH, Lebech M, Poulsen TD, Chan VWS, Wolmarans M, Bendtsen TF, Borglum J: Ultrasound-guided transmuscular quadratus lumborum block for elective cesarean section significantly reduces postoperative opioid consumption and prolongs time to first opioid request: A double-blind randomized trial. *Reg Anesth Pain Med* 2019; 44:896–900
- Tamura T, Yokota S, Ito S, Shibata Y, Nishiwaki K: Local anesthetic spread into the paravertebral space with two types of quadratus lumborum blocks: A crossover volunteer study. *J Anesth* 2019; 33:26–32
- Blanco R: The mechanism of the quadratus lumborum block: A peripheral sympathetic field block? *Br J Anaesth* 2016; 117 (eLetters Supplement 11)
- Omote K, Kawamata M, Iwasaki H, Namiki A: Effects of morphine on neuronal and behavioural responses to visceral and somatic nociception at the level of spinal cord. *Acta Anaesthesiol Scand* 1994; 38:514–7
- Tong C, Conklin D, Eisenach JC: A pain model after gynecologic surgery: The effect of intrathecal and systemic morphine. *Anesth Analg* 2006; 103:1288–93
- Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG; PRISMA Group: Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA statement. *J Clin Epidemiol* 2009; 62:1006–12
- Hussain N, Goldar G, Ragina N, Banfield L, Laffey JG, Abdallah FW: Suprascapular and interscalene nerve block for shoulder surgery: A systematic review and meta-analysis. *Anesthesiology* 2017; 127:998–1013
- Higgins JP, Altman DG, Gotzsche PC, Jüni P, Moher D, Oxman AD, Savovic J, Schulz KF, Weeks L, Sterne JA; Cochrane Bias Methods Group; Cochrane Statistical Methods Group: The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* 2011; 343:d5928
- Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Falck-Ytter Y, Vist GE, Liberati A, Schünemann HJ: Rating quality of evidence and strength of recommendations: Going from evidence to recommendations. *BMJ* 2008; 336:1049
- Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, Kunz R, Vist G, Brozek J, Norris S, Falck-Ytter Y, Glasziou P, DeBeer H, Jaeschke R, Rind D, Meerpohl J, Dahm P, Schünemann HJ: GRADE guidelines: 1. Introduction—GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *J Clin Epidemiol* 2011; 64:383–94
- Kintu A, Abdulla S, Lubikire A, Nabukenya MT, Igaga E, Bulamba F,

- Semakula D, Olufolabi AJ: Postoperative pain after cesarean section: Assessment and management in a tertiary hospital in a low-income country. *BMC Health Serv Res* 2019; 19:68
19. Mitchell KD, Smith CT, Mechling C, Wessel CB, Orebaugh S, Lim G: A review of peripheral nerve blocks for cesarean delivery analgesia. *Reg Anesth Pain Med* 2020; 45:52–62
 20. Repchinsky C, Welbanks L, Bisson R: *Compendium of Pharmaceuticals and Specialties: The Canadian Drug Reference for Health Professionals*. Ottawa, Canada, Canadian Pharmacists Association, 2002
 21. Thorlund K, Walter SD, Johnston BC, Furukawa TA, Guyatt GH: Pooling health-related quality of life outcomes in meta-analysis—a tutorial and review of methods for enhancing interpretability. *Res Synth Methods* 2011; 2:188–203
 22. Wan X, Wang W, Liu J, Tong T: Estimating the sample mean and standard deviation from the sample size, median, range and/or interquartile range. *BMC Med Res Methodol* 2014; 14:135
 23. Higgins J, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page M, Welch V: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, version 6.0, Cochrane, 2019. Available at <http://www.training.cochrane.org/handbook>. Accessed October 9, 2019.
 24. Furukawa TA, Barbui C, Cipriani A, Brambilla P, Watanabe N: Imputing missing standard deviations in meta-analyses can provide accurate results. *J Clin Epidemiol* 2006; 59:7–10
 25. Moore A, McQuay H, Gavaghan D: Deriving dichotomous outcome measures from continuous data in randomised controlled trials of analgesics. *Pain* 1996; 66:229–37
 26. DerSimonian R, Laird N: Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986; 7:177–88
 27. Holm S: A simple sequentially rejective multiple test procedure. *Scand J Stat* 1979; 6:65–70
 28. Myles PS, Myles DB, Gallagher W, Boyd D, Chew C, MacDonald N, Dennis A: Measuring acute postoperative pain using the visual analog scale: The minimal clinically important difference and patient acceptable symptom state. *Br J Anaesth* 2017; 118:424–9
 29. Kang W, Lu D, Yang X, Zhou Z, Chen X, Chen K, Zhou X, Feng X: Postoperative analgesic effects of various quadratus lumborum block approaches following cesarean section: A randomized controlled trial. *J Pain Res* 2019; 12:2305–12
 30. El-Boghdady K, Elsharkawy H, Short A, Chin KJ: Quadratus lumborum block nomenclature and anatomical considerations. *Reg Anesth Pain Med* 2016; 41:548–9
 31. Shanahan EM, Smith MD, Wetherall M, Lott CW, Slavotinek J, FitzGerald O, Ahern MJ: Suprascapular nerve block in chronic shoulder pain: Are the radiologists better? *Ann Rheum Dis* 2004; 63:1035–40
 32. Lancaster ST, Clark DA, Redpath Y, Hughes DM, Crowther MA, Lewis SM: Blockade of the suprascapular nerve: A radiological and cadaveric study comparing landmark and ultrasound-guided blocking techniques. *Shoulder Elbow* 2013; 5:173–7
 33. Moore DC, Bridenbaugh LD, Bridenbaugh PO, Tucker GT: Bupivacaine for peripheral nerve block: A comparison with mepivacaine, lidocaine, and tetracaine. *Anesthesiology* 1970; 32:460–3
 34. Berde C, Strichartz G: *Local anesthetics*, Miller's Anesthesia, 7th edition. Edited by Miller RD, Fleisher LA, Wiener-Kronish JP, Young WL, eds. San Francisco, Churchill Livingstone, 2009
 35. Elia N, Lysakowski C, Tramer MR: Does multimodal analgesia with acetaminophen, nonsteroidal antiinflammatory drugs, or selective cyclooxygenase-2 inhibitors and patient-controlled analgesia morphine offer advantages over morphine alone? Meta-analyses of randomized trials. *Anesthesiology* 2005; 103:1296–304
 36. Cho CH, Song KS, Min BW, Lee KJ, Ha E, Lee YC, Lee YK: Multimodal approach to postoperative pain control in patients undergoing rotator cuff repair. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2011; 19:1744–8
 37. Egger M, Davey Smith G, Schneider M, Minder C: Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ* 1997; 315:629–34
 38. Wang M, Xie L, Liang L, Peng D: A randomized controlled trial of the effect of type I lumbar muscle block on postoperative analgesia in women undergoing cesarean section. *Guangdong Medicine* 2019; 40:1795–802
 39. Zhang L-s, Lin X-l, Zhang H-k, Yang D, Lin G-b, Huang Z-l: Effect of ultrasound-guided quadratus lumborum block on postoperative analgesia in parturient woman undergoing caesarean delivery. *J Hebei Med Univ* 2018; 39:1053–7
 40. Ferreira T, Nakamura A, Frari H, H. A, Nani F, Fernandes H: Comparison between intrathecal morphine and quadratus lumborum block for postoperative analgesia in cesarean sections. *Euroanaesthesia 2020*, The European Anesthesiology Congress. Edited by Eur J Anaesthesiol, 2020, pp 102–3
 41. Felfel M: Ultrasound-guided transmuscular quadratus lumborum (TQL) block versus spinal morphine (SM) for pain relief after caesarean section: A randomized controlled trial, 37th Annual European Society of Regional Anaesthesia and Pain Therapy (ESRA). Dublin, Ireland, Regional Anesthesia and Pain Medicine, 2018, pp e42–43
 42. Pangthipumpai P, Dejarkom S, Poolsupparit S, Luansritisakul CL, Tangchittam S: Bilateral posterior quadratus lumborum block for pain relief after cesarean delivery: A randomized controlled trial. *BMC Anesthesiol* 2020 [Epub ahead of print]
 43. Borys M, Potręć-Studzinińska B, Wiech M, Piwowarczyk P, Sysiak-Sławecka J, Rypulak E, Gęca T, Kwaśniewska A, Czuczwar M: Transversus abdominis plane block and quadratus lumborum block did not reduce the incidence or severity of chronic postsurgical pain following cesarean section: A prospective, observational study. *Anesthesiol Intensive Ther* 2019; 51:257–61
 44. Verma K, Malawat A, Jethava D, Jethava DD: Comparison of transversus abdominis plane block and quadratus lumborum block for post-caesarean section analgesia: A randomised clinical trial. *Indian J Anaesth* 2019; 63:820–6
 45. Blanco R, Ansari T, Girgis E: Quadratus lumborum block for postoperative pain after cesarean section: A randomised controlled trial. *Eur J Anaesthesiol* 2015; 32:812–8
 46. Krohg A, Ullensvang K, Rosseland LA, Langesater E, Sauter AR: The analgesic effect of ultrasound-guided quadratus lumborum block after cesarean delivery: A randomized clinical trial. *Anesth Analg* 2018; 126:559–65
 47. Macones GA, Caughey AB, Wood SL, Wrench II, 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
 48. Tan M, Law LS, Gan TJ: Optimizing pain management to facilitate Enhanced Recovery After Surgery pathways. *Can J Anaesth* 2015; 62:203–18
 49. Bamigboye AA, Hofmeyr GJ: Local anaesthetic wound infiltration

- and abdominal nerves block during caesarean section for postoperative pain relief. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; CD006954
50. Bollag L, Tiouririne M, Carvalho B, Zakowski M, Hunt E, Landau R, Habib A: Society of Obstetric Anesthesia and Perinatology (SOAP) Enhanced Recovery After Cesarean (ERAC) Consensus Statement. 2020
 51. Practice guidelines for obstetric anesthesia: An updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Obstetric Anesthesia and the Society for Obstetric Anesthesia and Perinatology. *Anesthesiology* 2016; 124:270–300
 52. Aiono-Le Tagaloa L, Butwick AJ, Carvalho B: A survey of perioperative and postoperative anesthetic practices for cesarean delivery. *Anesthesiol Res Pract* 2009; 2009:510642
 53. Cummings A, Orgill BD, Fitzgerald BM: Intrathecal Morphine. [Updated 2020 Sep 25]. Edited by StatPearls [Internet]. Treasure Island, FL, StatPearls Publishing; 2020. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499880/>. Accessed October 29, 2020.
 54. Abdallah FW, Halpern SH, Margarido CB: Transversus abdominis plane block for postoperative analgesia after caesarean delivery performed under spinal anaesthesia? A systematic review and meta-analysis. *Br J Anaesth* 2012; 109:679–87
 55. Selvi O, Tulgar S: Ultrasound guided erector spinae plane block as a cause of unintended motor block. *Rev Esp Anesthesiol Reanim* 2018; 65:589–92
 56. Yamak Altinpulluk E, García Simón D, Fajardo-Pérez M: Erector spinae plane block for analgesia after lower segment caesarean section: Case report. *Rev Esp Anesthesiol Reanim* 2018; 65:284–6
 57. Huffnagle HJ, Norris MC, Leighton BL, Arkoosh VA: Ilioinguinal iliohypogastric nerve blocks—Before or after cesarean delivery under spinal anesthesia? *Anesth Analg* 1996; 82:8–12
 58. Staker JJ, Liu D, Church R, Carlson DJ, Panahkhahi M, Lim A, LeCong T: A triple-blind, placebo-controlled randomised trial of the ilioinguinal-transversus abdominis plane (I-TAP) nerve block for elective caesarean section. *Anaesthesia* 2018; 73:594–602
 59. Sivakumar H, Peyton PJ: Poor agreement in significant findings between meta-analyses and subsequent large randomized trials in perioperative medicine. *Br J Anaesth* 2016; 117:431–41
 60. Alahuhta S, Kangas-Saarela T, Hollmén AI, Edström HH: Visceral pain during caesarean section under spinal and epidural anaesthesia with bupivacaine. *Acta Anaesthesiol Scand* 1990; 34:95–8
 61. Kumar A, Sadeghi N, Wahal C, Gadsden J, Grant SA: Quadratus lumborum spares paravertebral space in fresh cadaver injection. *Anesth Analg* 2017; 125:708–9
 62. Elsharkawy H, El-Boghdadly K, Barrington M: Quadratus lumborum block: Anatomical concepts, mechanisms, and techniques. *Anesthesiology* 2019; 130:322–35

点评

躯干神经阻滞在剖宫产术后镇痛中的应用还可以有更多证据

冯艺 北京大学人民医院

腰方肌阻滞在剖宫产术后的应用是近年来的热点，仅 2020 年和 2021 年就有 5 篇系统性综述和荟萃分析对这一问题进行了研究^[1-5]，而这篇一月份发表在 *Anesthesiology* 杂志上的文章是目前最新的、纳入研究和病例数最多的一项研究。同时，这篇研究也首次对鞘内吗啡与鞘内吗啡复合腰方肌阻滞、鞘内吗啡与腰方肌阻滞的比较给出了结论，即中等质量证据表明腰方肌阻滞对已经接受鞘内吗啡的患者没有镇痛益处，作为镇痛替代方案与鞘内吗啡比较时也没有益处。由于这方面的研究过少，既往的系统性综述和荟萃分析未能得出结论。但需要注意的是，本篇文献在这两个方面也仅各纳入了 4 项随机对照临床试验的数据，样本量也较少，且由于不同的研究应用的阻滞入路和药物不完全一致，各研究间存在一定的异质性，必须通过更多的研究增加证据的可靠性。

自 2007 年首次提出侧入路腰方肌阻滞以来，又根据不同的穿刺和注药位点发展出了后路、前路（经肌肉）、肌肉内腰方肌阻滞，阻滞平面范围也不尽相同。本研究中纳入了 4 项鞘内吗啡与鞘内吗啡复合腰方肌阻滞比较的 RCT，均为后路阻滞法，即 QLB2。纳入了 4 项鞘内吗啡与腰方肌阻滞比较的 RCT，两项为 QLB2，一项前路腰方肌阻滞，即 QLB3，一项未对阻滞入路进行描述。Kang 等人^[6]的研究结果显示，剖宫产术后腰方肌阻滞镇痛效果 QLB2+3>QLB3>QLB2，但该研究对照组非鞘内吗啡，因此并未纳入 Hussain 等人的这篇研究中。这提示我们选择更恰当的腰方肌阻滞入路可能可以提供更好的镇痛效果。另外，对于筋膜平面（间隙）阻滞，由于超声上没有明确的神经解剖显示，其镇痛效果和操作者的熟练程度有很大关系，特别是腰方肌阻滞，这一点也未在所有论文中提示。

既往的荟萃分析对剖宫产术后应用腹横肌平面（TAP）阻滞与椎管内阿片类药物得出了相似结论^[7]：即未应用椎管内阿片类药物时 TAP 阻滞较空白组有镇痛效果，但与椎管内阿片类药物合用或与椎管内阿片类药物相比时未表现出优势。但是这并不足以否定躯干阻滞的应用价值。本篇系统性评价和荟萃分析的作者在讨论中也提到，鉴于鞘内吗啡强大的镇痛效果，仅从镇痛效果方面评价躯干阻滞的优势和应用价值是不恰当的。剖宫产术后疼痛有鲜明的特点，即切口痛（躯体痛）和强烈的宫缩痛（内脏痛），不难理解至今硬膜外镇痛仍旧是金标准，但确实也存在加速影响康复的尿潴留等不利因素。在多模式镇痛中，躯干阻滞可以联合非甾体类抗炎药或对乙酰氨基酚强化镇痛效果，并体现出减少阿片类药物用量和相关不良反应的优势，特别是尿潴留，也将是临床上一种很有价值的术后镇痛方式。

参考文献

1. N. P. Singh, J. K. Makkar, A. Borle, et al., The analgesic efficacy of quadratus lumborum block in caesarean delivery: a meta-analysis and trial sequential analysis. *J Anesth*, 2020. 34(6): p. 814-824.
2. H. S. Tan, C. Taylor, D. Weikel, et al., Quadratus lumborum block for postoperative analgesia after cesarean delivery: A systematic review with meta-analysis and trial-sequential analysis. *J Clin Anesth*, 2020. 67: p. 110003.
3. M. Xu, Y. Tang, J. Wang, et al., Quadratus lumborum block for postoperative analgesia after cesarean delivery: a systematic review and meta-analysis. *Int J Obstet Anesth*, 2020. 42: p. 87-98.
4. K. El-Boghdadly, N. Desai, S. Halpern, et al., Quadratus lumborum block vs. transversus abdominis plane block for caesarean delivery: a systematic review and network meta-analysis(). *Anaesthesia*, 2021. 76(3): p. 393-403.
5. N. Hussain, R. Brull, T. Weaver, et al., Postoperative Analgesic Effectiveness of Quadratus Lumborum Block for Cesarean Delivery under Spinal Anesthesia. *Anesthesiology*, 2021. 134(1): p. 72-87.
6. W. Kang, D. Lu, X. Yang, et al., Postoperative analgesic effects of various quadratus lumborum block approaches following cesarean section: a randomized controlled trial. *J Pain Res*, 2019. 12: p. 2305-2312.
7. P. Sultan, E. Sultan, B. Carvalho, Regional anaesthesia for labour, operative vaginal delivery and caesarean delivery: a narrative review. *Anaesthesia*, 2021. 76(S1): p. 136-147.

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

一项冷藏对比室温存储血小板用于复杂心胸手术的预试验

A Pilot Trial of Platelets Stored Cold *versus* at Room Temperature for Complex Cardiothoracic Surgery

Geir Strandenes, Joar Sivertsen, Christopher K. Bjerkvig, Theodor K. Fosse, Andrew P. Cap, Deborah J. del Junco, Einar Klæboe Kristoffersen, Rune Haaverstad, Venny Kvalheim, Hanne Braathen, Turid Helen Felli Lunde, Tor Hervig, Karl Ove Hufthammer, Philip C. Spinella, Torunn Oveland Apelseh

翻译：林燕泉 大理白族自治州人民医院麻醉科；审校：何亮 昆明市延安医院麻醉科

摘要

背景：

这项针对可行性和安全性的预试验为评估冷藏（2°C-6°C）与室温标准（20°C-24°C）储存的血小板在成年患者复杂心胸手术中的止血潜力提供了初步数据。本研究旨在评估可行性，并为将来的关键试验提供信息。

方法：

在择期或半紧急复杂心胸手术的成年患者中进行了一项单中心、两阶段的探索性预试验。在第一阶段，进行了一项比较冷藏7天的血小板与室温保存的血小板的双臂随机试验。在随后第二阶段的单臂试验中，血小板的冷藏时间延长到8天-14天。主要结局是通过胸腔引流量评定出的临床疗效。次要结局包括多电极阻抗凝集法测量的血小板功能、总用水量、近期和长期（28天）的不良事件、重症监护病房的住院时间以及死亡率。

结果：

在第一阶段，输注室温储存血小板的患者，胸腔引

流量的中位数是720 ml（四分位数485 ml-1,170 ml，n=25），输注冷藏血小板的患者，胸腔引流量的中位数是645 ml（四分位数460 ml-800 ml，n=25），两组结果组间无统计学差异。室温保存血小板组和冷藏7天的血小板组的胸腔引流量的中位数相差75 ml（95%置信区间 [confidence intervals, CI], -220, 425）。在第二阶段，胸腔引流量的中位数为690 ml（500 ml-1,880 ml，n=15）。室温组与非并行的冷藏8天-14天组之间的引流量中位数的差距为30 ml（95% CI, -1,040, 355）。在室温储存组或冷藏组中，输注血小板后，患者体外血小板聚集增加。输注冷藏和室温储存血小板的患者中，总用水量、不良事件数量、重症监护病房的住院时间和死亡率是相当的。

结论：

本预试验证实了将血小板冷藏保存14天的可行性，为今后心胸出血高风险患者的关键试验提供了重要指导。

(ANESTHESIOLOGY 2020; 133:1173-83)

ANESTHESIOLOGY

氯胺酮药代动力学的文献、Meta 分析和种群分析的系统综述

Ketamine Pharmacokinetics: A Systematic Review of the Literature, Meta-analysis, and Population Analysis

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

翻译：方婧涵 首都医科大学附属北京天坛医院麻醉科；审校：李姝 首都医科大学附属北京天坛医院麻醉科

摘要

背景：

现存的几种描述氯胺酮药代动力学的模型在结构和复杂程度上存在差异。我们对既往文献进行回顾，并对药代动力学数据进行 Meta 分析，根据原始数据集构建药代动力学模型，从而对现有氯胺酮药代动力学模型进行定性和定量评价，构建通用的氯胺酮药代动力学模型。

方法：

我们对从文献中提取的药代动力学参数（分布容积和清除率）进行标准化处理，以便在各项研究之间进行比较。对进行了混合效应分析计算加权平均参数值的研究进行 Meta 分析，并进行 Meta 回归分析，以确定协变量对参数值的影响。最终构建了一个基于原始数据集的药代动力学种群模型，并与 Meta 分析进行了比较。

结果：

本 Meta 分析共纳入了 18 项研究（11 项在健康成人

中进行，3 项在成年患者中进行，5 项在儿科患者中进行）。加权平均分布容积为 252 l/70 kg（95% 置信区间 [confidence intervals, CI], 200 l/70 kg-304 l/70 kg）。70 kg 时的加权平均清除率为 79 l/h（95% CI, 69 l/h-90 l/h）。未观察到协变量的影响；模拟结果显示，与基于动脉采样的模型相比，基于静脉采样的模型时量相关半衰期更高。药代动力学模型由 14 组原始数据组成，包括一个中央动脉室和两个外周室，与两个静脉延迟室相连。模拟结果表明，原始数据的药代动力学分析与 Meta 分析的结果一致。

结论：

尽管纳入的研究特征存在较大的异质性，但本研究顺利完成了氯胺酮药代动力学的 Meta 分析。Meta 分析方法和基于 14 个原始数据集构建的综合分析的组间结果差异很小，表明 Meta 分析法可提供临床适用的氯胺酮总体参数近似值，在缺乏原始数据集时可使用。

(ANESTHESIOLOGY 2020; 133:1192-213)

点评

氯胺酮：从致命毒品“K粉”，到抗抑郁“神药”，安全有效的剂量至关重要

罗爱林 华中科技大学同济医学院附属同济医院麻醉学教研室

上世纪 60 年代氯胺酮作为静脉麻醉剂开始临床应用^[1]。因其独特的特性，如保留上呼吸道反射、没有明显的呼吸抑制及有效的镇痛，被临床广泛普及。但随着临床应用，学者发现氯胺酮产生一种独特的“分离麻醉”状态，表现为意识存在而显著镇痛。并且存在严重的精神反应，如致幻及滥用成瘾，导致氯胺酮逐渐淡出临床麻醉一线用药。而随着氯胺酮在治疗慢性疼痛及拮抗阿片类药物引起的呼吸抑制，特别是顽固性抑郁症治疗等方面的潜在适应症，使学者们对其重新产生了兴趣^[2,3]。

从致命毒品“K粉”，到抗抑郁“神药”，如何获得治疗效果的最大化以及副作用的最小化，寻求安全有效的剂量是临床工作者面临的首要问题。目前，已研究表明多种模型用于描述氯胺酮在不同人群及不同给药方法的药代动力学信息，估算的氯胺酮的安全剂量有一定的差异性。而全面的药代动力学模型有助于氯胺酮临床有效安全剂量的开发研究，从而获得治疗效果的最大化以及副作用的最小化。

本研究首先对相关研究进行了系统性回顾，定性和定量地评估现有的氯胺酮药代动力学模型；随后纳入了 18 项混合效应药代动力学研究进行了 Meta 分析（其中 11 项在健康成人中进行，3 项在成年患者中进行和 5 项在儿科患者中进行）。尽管各项研究存在较大异质性，但本研究成功完成了氯胺酮药代动力学的 Meta 分析。最后，本研究对从 14 个独立来源的原始数据进行了群体药代动力学分析，成功构建群体氯胺酮药代动力学模型，给出了氯胺酮临床相对安全剂量。并且群体药代动力学分析的参数估计值与 Meta 分析中获得的三室药代动力学模型基本一致。对指导氯胺酮的临床应用有重要的指导意义。

参考文献

1. Zanos P, Moaddel R, Morris PJ, et al. Ketamine and ketamine metabolite pharmacology: Insights into therapeutic mechanisms. *Pharmacol Rev* 2018; 70:621–60
2. Dahan A, Olofsen E, Sigtermans M, et al. Population pharmacokinetic–pharmacodynamic modeling of ketamine-induced pain relief of chronic pain. *Eur J Pain* 2011; 15:258–67
3. Jonkman K, van Rijnsvoever E, Olofsen E, et al. Esketamine counters opioid-induced respiratory depression. *Br J Anaesth* 2018; 120:1117–27

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，并非全部或部分为《麻醉学》原文的翻译，未经同行评审。

ANESTHESIOLOGY

口服型右美托咪定药代动力学及药效学研究

A Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Study of Oral Dexmedetomidine

Shubham Chamadia, Juan C. Pedemonte, Lauren E. Hobbs, Hao Deng, Sarah Nguyen, Luis I. Cortinez, Oluwaseun Akeju

翻译：姜泽 首都医科大学附属北京天坛医院麻醉科；审校：菅敏钰 首都医科大学附属北京天坛医院麻醉科

摘要

背景：

右美托咪定仅获批为人体静脉用药，右美托咪定口服剂型可适应不同的临床需求，拥有更多用途及优势。研究者假设口服剂型的右美托咪定（300 mcg-700 mcg）的血浆药物浓度可以达到镇静效果，同时可维持血流动力学稳定。

方法：

本研究使用右美托咪定固体口服制剂在健康志愿者中开展了一项单中心、开放标签的 I 期药物剂量递增研究（n=5,300 mcg；递增至 n=5,500 mcg；再递增至 n=5,700 mcg）。研究的主要结局为血流动力学稳定性，定义为无高血压、低血压或心动过缓的发生。研究者通过分析原始血流动力学数据对该结果进行评估。右美托咪定血浆浓度通过液相色谱仪 - 串联色谱法测定。采用非线性混合效应模型进行药代动力学和药效学分析。

结果：

右美托咪定口服剂型与心率和平均动脉压的血浆

浓度依赖性降低相关。除 500 mcg 组中的 1 例患者以外，其余受试者均符合研究者定义的血流动力学稳定性标准。血浆浓度分布由 2 室、体重异速、一级吸收和一级消除的药代动力学模型描述。以体重 70 kg 的个体为例，其标准估计参数为 $V_1=35.6$ (95% 置信区间 [confidence interval, CI], 23.8-52.8) l; $V_2=54.7$ (34.2-81.7) l; $CL=0.56$ (0.49-0.64) l/min; $F=7.2$ (4.7-14.4) %。线性效应模型充分描述了口服右美托咪定引起的平均动脉压及心率的下降。但是，只有 700 mcg 组达到了镇静所需的血浆浓度水平 (> 0.2 ng/ml)。

结论：

300 mcg-700 mcg 口服剂量的右美托咪定与心率及平均动脉压降低相关。尽管药物口服吸收率低，但 700 mcg 剂量的右美托咪定仍可达到临床有效浓度，可以作为催眠药物使用。

(ANESTHESIOLOGY 2020; 133:1223-33)

ANESTHESIOLOGY

口服右美托咪定可使人类非快速动眼 2 期睡眠时间延长 Oral Dexmedetomidine Promotes Non-rapid Eye Movement Stage 2 Sleep in Humans

Shubham Chamadia, Lauren Hobbs, Sophia Marota, Reine Ibala, Eunice Hahm, Jacob Gitlin, Jennifer Mekonnen, Breanna Ethridge, Katia M. Colon, Kimberly S. Sheppard, Dara S. Manoch, Alan DiBiasio, Sarah Nguyen, Juan C. Pedemonte, Oluwaseun Akeju

翻译：杨宛凝 首都医科大学附属北京天坛医院麻醉科；审校：菅敏钰 首都医科大学附属北京天坛医院麻醉科

摘要

背景：

由于右美托咪定只能作为人体静脉用药，因此其使用必须在密切监护下进行。右美托咪定的口服制剂可扩大其在医疗环境中的应用范围。本研究测定了右美托咪定固体口服胶囊制剂对睡眠期间多导睡眠监测的影响。

方法：

研究者进行了一项右美托咪定固体口服制剂单次给药、安慰剂对照、随机、交叉、双盲的 II 期临床研究（剂量 700 mcg；n=15）。主要结局指标是接受多导睡眠监测的受试者睡眠质量。次要结局指标为运动序列任务和精神运动警戒任务的表现。在晚上和早上分别对每位受试者进行上述任务测试，分别评价其运动记忆整合功能和精神运动功能，同时进行睡眠问卷调查。

结果：

口服右美托咪定使非快速动眼（non-rapid eye movement, non-REM）2 期睡眠时间延长 63 分钟（95% 置信

区间 [confidence interval, CI], 19-107, $P=0.010$ ），快速动眼（rapid eye movement, REM）睡眠时间缩短 42 分钟（95% CI, 5-78, $P=0.031$ ）。受试者夜间运动序列任务的表现情况在口服安慰剂睡眠后有所改善（7.9%； $P=0.003$ ），但在口服右美托咪定诱导睡眠后无改善（-0.8%； $P=0.900$ ）。在探索性分析中，研究者发现安慰剂组 non-REM 2 期的纺锤波密度与夜间测试表现的改善之间存在正相关（Spearman rho=0.57； $P=0.028$ ；n=15），而口服右美托咪定组则没有发现相关关系（Spearman rho=0.04； $P=0.899$ ；n=15）。夜间运动序列任务表现、精神运动警戒任务指标和睡眠问卷的组间差异无统计学意义。

结论：

这些结果表明，夜间口服右美托咪定固体口服制剂与 non-REM 2 期睡眠时间延长和 REM 睡眠时间缩短有关。右美托咪定组睡眠期间的纺锤波密度与夜间运动序列任务的改善无关。

(ANESTHESIOLOGY 2020; 133:1234-43)

ANESTHESIOLOGY

儿童动脉插管监测的主要短期并发症

Major Short-term Complications of Arterial Cannulation for Monitoring in Children

Stephen J. Gleich, Ashley V. Wong, Kathryn S. Handlogten, Daniel E. Thum, Michael E. Nemergut

翻译：高丹阳 首都医科大学附属北京世纪坛医院麻醉科；审校：王晓宁 首都医科大学附属北京世纪坛医院麻醉科

摘要

背景：

儿童围手术期动脉插管是常规操作。根据对几例与股动脉相关并发症的临床观察，作者开展了一项更大规模的研究来进一步探究相关并发症。作者旨在 (1) 描述儿童围手术期动脉插管的应用情况及其相关的主要短期并发症的发生率，(2) 根据患者的置管部位和年龄分组来描述主要并发症的发生率。

方法：

作者对 2006 年 1 月 1 日-2016 年 8 月 15 日接受外科手术的儿科患者 (年龄小于 18 岁) 进行了一项单中心回顾性队列研究。研究查询了包含麻醉护理、动脉插管和术后并发症信息的机构数据库，以确认动脉插管后 30 天内血管、神经和感染相关的短期并发症。

结果：

在 4,178 例患者中进行了 5,142 次动脉插管操作，其

中最常见的置管部位为桡动脉 (N=3,395, 66.0%) 和股动脉 (N=1,528, 29.7%)。共发生了 11 例严重的并发症：8 例血管相关和 3 例感染相关 (总发生率, 0.2%; 每 1,000 次中发生 2 次; 95% 置信区间 [confidence interval, CI], 1-4)，并且所有的并发症都与 5 岁以下儿童的股动脉置管相关 (0.7%; 每 1,000 次中发生 7 次; 95% CI, 4-13)。大部分股动脉置管用于进行心脏手术 (91%)。婴儿与新生儿并发症的发生率最高 (每 1,000 次中分别发生 16 次和 11 次; 95% CI, 分别为 7-34 和 3-39)。

结论：

儿童动脉插管监测主要并发症的总体发生率较低 (0.2%)。所有并发症均发生在 5 岁以下儿童的股动脉通路，其中婴儿与新生儿并发症发生率最高。远端动脉置管部位未发生并发症，其中桡动脉置管超过 3,000 例。(ANESTHESIOLOGY 2021; 134:26-34)

ANESTHESIOLOGY

模拟 γ -氨基丁酸 A 型受体激动剂 ABP700 兴奋对麻醉监测深度的影响

Modeling the Effect of Excitation on Depth of Anesthesia Monitoring in γ -Aminobutyric Acid Type A Receptor Agonist ABP-700

Beatrijs I. Valk, Douglas J. Eleveld, Peter Meyer, Sascha Meier, Izaak den Daas, Kai van Amsterdam, Jason A. Campagna, Steven P. Sweeney, Anthony R. Absalom, Michel M. R. F. Struys

翻译：曹颖 首都医科大学附属北京世纪坛医院麻醉科；审校：刘鹏飞 首都医科大学附属北京世纪坛医院麻醉科

摘要

背景：

已知 A 型 γ -氨基丁酸 (γ -Aminobutyric acid type A, GABA_A) 受体激动剂可引起不随意肌的肌肉活动，但具体作用机制及其与麻醉监测深度的关系尚未明确。本研究探讨不随意肌的肌肉活动对 GABA_A 受体激动剂 (ABP-700) 药代动力学-药效学模型的影响，以及对脑电双频指数 (Bispectral Index, BIS) 和改良警觉/镇静评分 (Modified Observer's Assessment of Alertness/Sedation, MOAA/S) 的影响。

方法：

该项研究对 350 例受试者 (220 例男性, 130 例女性) 的观察结果进行分析, 包括 6,312 个 ABP-700 浓度、5,658 个 ABP-700 代谢物 (CPM- 酸) 浓度、25,745 个 BIS 值及 6,249 个 MOAA/S 分值, 并建立回流模型。将研究对象中的共变量及阿片类药物 / 苯二氮卓类药物的预处理

设定为协变量进行了探讨, 研究了 BIS 及 MOAA/S 模型与不随意肌的肌肉活动之间的关系。

结果：

最终模型显示, ABP-700 的药代动力学具有隔室分布容积小和快速清除的特点。BIS 药效学模型包含了一个 BIS 抑制效应位点和一个次级兴奋 / 去抑制效应位点, 次级效应位点与不随意肌的肌肉活动有关, 且位点阈值随着年龄增长而降低。MOAA/S 模型未显示出兴奋效应。

结论：

GABA_A 受体激动剂 ABP-700 对 BIS 和 MOAA/S 具有预期的抑制效应, 但对 BIS 也有去抑制 (兴奋) 效应, 这种效应与不随意肌的肌肉活动有关, 预处理后可以降低。本研究中的模型提供了不随意肌的肌肉活动现象的相关信息, 有助于改善对 GABA_A 受体激动剂的麻醉监测深度。

(ANESTHESIOLOGY 2021; 134:35-51)

ANESTHESIOLOGY

氨甲环酸在心脏手术中的暴露 - 反应关系——基于模型的 Meta 分析

Exposure-Response Relationship of Tranexamic Acid in Cardiac Surgery: A Model-based Meta-analysis

Paul Jacques Zufferey, Julien Lanoiselée, Billal Graouch, Baptiste Vieille, Xavier Delavenne, Edouard Ollier

翻译：蒋杰 华中科技大学同济医学院附属同济医院麻醉科；

审校：赵以林 华中科技大学同济医学院附属同济医院麻醉科

摘要

背景：

目前尚不清楚心脏手术中高剂量的氨甲环酸（总剂量为 80 mg/kg -100 mg/kg）是否比低剂量（总剂量约为 20 mg/kg）更具有临床优势，特别是氨甲环酸相关的癫痫发作可能与剂量相关。本文的目的是描述这种药物的暴露 - 反应关系。

方法：

在数据库中检索成人体外循环手术患者静脉注射氨甲环酸的随机对照试验。为了评估癫痫发作，还检索了观察性研究。采用群体药代动力学模型预测每项研究中每组患者的氨甲环酸浓度。采用非线性混合效应模型进行基于模型的 meta 分析来评估暴露 - 反应关系。

结果：

共纳入 64 项随机对照试验和 18 项观察性研究

(49,817 例患者)。确定了 73 种不同的氨甲环酸治疗方案，总剂量范围为 5.5 mg/kg-20 g。术后最大止血效果为 40%（95% 置信区间为 34%-47%）， EC_{50} 为 5.6 mg/l（95% 置信区间为 0.7 mg/l -11 mg/l）。低剂量方案中暴露值接近 80% 有效浓度，而高剂量方案中暴露值超过 90% 有效浓度。两种方案术后 48 h 的预计累计失血量相差 58 ml，红细胞输血率的绝对差值为 2%。与不使用氨甲环酸相比，低剂量和高剂量方案使发生癫痫的风险分别增加了 1.2 倍和 2 倍。然而，绝对风险增加仅在长时间开胸手术的情况下才有临床意义。

结论：

在体外循环手术中，低剂量氨甲环酸似乎是减少出血结局的适当方案。本 meta 分析必须谨慎解释，因为结果是观察性的，依赖于预测的氨甲环酸暴露的无偏倚和纳入研究的质量。

(ANESTHESIOLOGY 2021; 134:165-78)

ANESTHESIOLOGY

危重症医学及围手术期医学中生物标志物的评估—— 一个临床医生对传统统计方法和机器学习算法的概述

Evaluation of Biomarkers in Critical Care and Perioperative Medicine: A Clinician's Overview of Traditional Statistical Methods and Machine Learning Algorithms

Sabri Soussi, Gary S. Collins, Peter Jüni, Alexandre Mebazaa, Etienne Gayat, Yannick Le Manach


翻译：高丹阳 首都医科大学附属北京世纪坛医院麻醉科；审校：王晓宁 首都医科大学附属北京世纪坛医院麻醉科

摘要

新型生物标志物在危重症医学和围手术期医学被越来越多的开发和利用。而生物标志物相关的研究经常在统计分析中存在缺陷，这使得他们无法为临床医生提供科学有效的、与临床相关的信息。为了提高科学的严谨

性，需要正确地使用和报告生物标志物研究的传统及新兴统计方法（例如：机器学习）。本篇读者工具箱旨在让非专家级的读者和研究者了解危重症医学和围手术期医学中用来评估生物标志物的传统及新兴的研究方法。

(ANESTHESIOLOGY 2021; 134:15–25)

The background features a dark blue gradient with white line-art icons: a gear at the top, a play button in the center, and a speech bubble on the right. The overall theme is virtual and digital.

Can't make it to San Diego for
ANESTHESIOLOGY® 2021?
The specialty will come to you.

Participate in the Virtual Track.

Access a curated selection of the specialty's most important presentations. The stand-alone Virtual Track includes access to our most highly anticipated featured sessions, education across multiple clinical tracks, the full complement of electronic abstracts, and more.

Stay up to date without leaving your practice.

Get details: asahq.org/VirtualTrack

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

SAN DIEGO | OCTOBER 8-12, 2021

ASA members receive deep discounts on registration. Join ASA before you register for significant savings on registration fees, plus a long list of year-round member benefits.

思舒宁[®]

国药准字号: H20200013
辽药广审(文)第251210-00290号

海思科医药集团
HAISCO PHARMACEUTICAL GROUP









首个自主化合物创新静脉麻醉1类新药
思舒宁[®]—环泊酚注射液

隆重上市

2020

舒适化麻醉的全新选择

-  起效迅速，苏醒及时
-  效价高，用药剂量少
-  呼吸抑制少
-  注射痛少
-  总体不良反应发生率少
-  脂质输注量少

思舒宁[®]简要处方资料

【生产企业】辽宁海思科制药有限公司

【通用名称】环泊酚注射液

【商品名称】思舒宁[®]

【适应症】本品适用于消化道内镜检查中的镇静。

【规格】20ml: 50mg

【用法用量】

应根据患者个体特征、内镜检查要求及合并用药等情况，实行个体化给药。
本品应在设施齐备的诊室内由麻醉医师使用。给药过程中，应始终监测循环和呼吸功能，

气道辅助措施、人工通气及其他复苏装置也需要随时可及。可根据临床需要使用镇痛药。
成年人剂量按体重(kg)计算，推荐首次负荷剂量不超过0.4 mg/kg，给药时间30秒。
检查操作过程中根据患者的反应可以追加剂量，推荐每次追加剂量不超过0.2 mg/kg，给药时间10秒，每次追加间隔≥2分钟，推荐每15分钟内追加次数不超过5次。

【不良反应】详见说明书

【禁忌】已知对本品中任何成份过敏者禁用。对大豆过敏者禁用。



宜昌人福药业
YICHANG HUMANWELL



锐马®
注射用苯磺酸瑞马唑仑
Remazolam Benzofore for Injection

1.1类新药
全球同步

镇静新锐 安全可控

理想镇静的优选用药

锐马® 经组织酯酶代谢的短效镇静催眠药

精准高效

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

安全可控

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。